

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. ALEXIS-CARREL

---

Année 1977 - N° 393

**LYMPHOMES CUTANES MALINS :**  
**Apport des techniques immunologiques**  
**et ultrastructurales.**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON  
et soutenue publiquement le 28 Septembre 1977  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre SOUTEYRAND

né le 4 Mai 1945

à AMBERT (Puy-de-Dôme)

29











UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. ALEXIS-CARREL

---

Année 1977 - N° 393

**LYMPHOMES CUTANES MALINS :**  
**Apport des techniques immunologiques**  
**et ultrastructurales.**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Septembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Pierre SOUTEYRAND**

né le 4 Mai 1945

à AMBERT (Puy-de-Dôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

M. E. R. ALAIS-CARREL

Année 1917 - N. 25

LYMPHOMES CUTANES MALINS :

Apport des techniques immunologiques

et ultrastructurales.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Septembre 1917

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre SOUTEYRAND

né le 4 Mai 1895

à ALBERT (Puy-de-Dôme)



## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN  
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ  
Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître Assistant  
Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant  
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD, Administrateur Civil

### UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Professeur B. SALLE  
ALEXIS-CARREL - Directeur : Monsieur le Professeur R. MORNEX  
SUD-UEST - Directeur : Monsieur le Professeur J. NORMAND  
LYON-NORD - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT,  
*Maître de Conférences Agrégé.*

Biologie Humaine : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD, *Maître de Conférences Agrégé*

Techniques de Réadaptation : Monsieur A. MORGON, *Maître de Conférences Agrégé*

Sciences Pharmaceutiques : Monsieur le Professeur BIZOLLON

Sciences Odontologiques : Monsieur le Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

Président du Conseil d'U.E.R. : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON, *Professeur D'E.P.S.*

Mathématiques : Monsieur le Professeur E. COMBET

Physique : Monsieur le Professeur J. DELNAU

Chimie et Biochimie : Monsieur le Professeur J. HUET

Sciences de la Nature : Monsieur le Professeur R. GINET

Sciences Physiologiques : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

Observatoire de Lyon : Monsieur M. MONNET, *Astronome Adjoint*

Physique Nucléaire : Monsieur le Professeur GUSAKOW

Mécanique : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Monsieur le Professeur B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Monsieur J. GALLET, *Directeur E.N.S.A.M.*

Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554225\\_0012](https://archive.org/details/IA41554225_0012)



**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

**Président :** Monsieur le Professeur J. THIVOLET

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur L. REVOL  
Monsieur le Professeur D. COLOMB  
Monsieur le Professeur G. MOULIN  
Monsieur le Professeur Agrégé P.A. BRYON  
Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT





*Je dédie ce travail :*

*A MON PERE, in Memoriam*

*A MICHELE et à PASCALE,*

*A MA FAMILLE ET A MA BELLE-FAMILLE*

*A TOUS MES AMIS.*



## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

*Il nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse.*

*Depuis le premier des trois semestres d'internat que nous avons passés dans son service, il n'a cessé de nous prodiguer ses conseils et de diriger notre activité ; nous lui en sommes reconnaissant.*

*Il a su nous montrer que la dermatologie, discipline descriptive par excellence, pouvait dans son laboratoire d'immunopathologie appliquée et de recherche devenir terrain de recherche scientifique. Nous avons tenté de suivre son exemple en réalisant le travail qu'il nous a confié, nous espérons ne pas le décevoir.*

*Nous admirons la grande disponibilité dont il fait preuve à l'égard de ses malades et de tous ceux qui le côtoient. Nous le remercions de nous avoir toujours reçu avec gentillesse et d'avoir su répondre à notre demande, chaque fois que nous venions chercher auprès de lui quelque encouragement. Il nous manifeste sa confiance en nous accueillant dans son service ; c'est pour nous une joie et un honneur que d'avoir encore à travailler à ses côtés.*





## A NOS JUGES.

### Monsieur le Professeur L. REVOL

*Nous avons eu l'honneur d'être de ses élèves. A la faculté d'abord, dans son service ensuite, nous avons bénéficié de son immense savoir et de ses remarquables qualités d'enseignant. Nous avons pu apprécier sa gentillesse, sa simplicité, son humanité. Il a accepté avec bienveillance de juger ce travail, qu'il soit assuré de notre fidèle attachement.*

### Monsieur le Professeur D. COLOMB

*Il a avec amabilité accepté de juger notre travail. Durant le semestre passé dans son service nous avons pu profiter de sa parfaite connaissance de la dermatologie. Nous le remercions de la sympathie qu'il a bien voulu nous témoigner. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.*

### Monsieur le Professeur G. MOULIN

*C'est avec beaucoup de nuances et de réserves qu'il formule une pensée qui est toujours fondée sur des connaissances étendues et variées. Durant le temps passé dans son service, nous avons bénéficié de la qualité de son enseignement. Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge et nous lui exprimons notre vive gratitude.*

### Monsieur le Professeur Agrégé P.A. BRYON

*Au cours d'un semestre passé à ses côtés, nous avons pu apprécier la clarté de sa pensée. Il a toujours répondu avec précision et avec bienveillance aux nombreuses questions que nous lui avons posées et nous a apporté une aide très précieuse dans l'élaboration de ce travail. Nous l'en remercions très vivement. Qu'il soit assuré de notre fidèle et respectueux dévouement.*





**Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT**

*Durant trois semestres nous avons bénéficié de ses vastes connaissances et de ses qualités d'enseignant. Nous avons conscience de lui devoir beaucoup, aussi bien pour les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer que pour la cordialité avec laquelle il nous a toujours accueilli et aidé. Nous lui restons profondément attaché.*



## A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

### STAGES HOSPITALIERS :

Monsieur le Professeur J. DESCOTTES

Monsieur le Professeur M. DARGENT

Monsieur le Professeur M. MEYER

Monsieur le Professeur R. BRETTE

Monsieur le Docteur GRAMBERT

Monsieur le Professeur A. FROMENT

Monsieur le Professeur J. FROMENT

### INTERNAT :

Monsieur le Professeur L. COLLOBERT

Monsieur le Professeur J. BOURRET

Monsieur le Professeur J. BRUN

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Monsieur le Professeur H. PERROT

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur L. REVOL

Monsieur le Professeur J. FAVRE—GILLY

Monsieur le Professeur P.A. BRYON

Monsieur le Professeur G. MOULIN





*Nous remercions de l'honneur qu'il nous ont fait en nous confiant une observation de leur service Monsieur le Professeur R. BRETTE et Monsieur le Professeur J.J. VIALA.*

*Nous remercions Madame le Docteur C. HERMIER pour l'extrême gentillesse avec laquelle elle nous a reçu chaque fois que nous sommes venu lui demander conseil.*

*Nous remercions Madame le Docteur O. GENTILHOMME pour la disponibilité dont elle a toujours fait preuve quand nous sommes venu lui demander conseil.*

*A Monsieur D. SCHMITT*

*Il nous a fait largement bénéficier de ses connaissances et de ses recherches. Nous le remercions très chaleureusement pour les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer au cours de l'élaboration de ce travail et pour l'aide très précieuse qu'il nous a apportée dans sa réalisation.*



Nous remercions :

Mademoiselle M. CHAIX

Mademoiselle D. GERMAIN

Mademoiselle A. NICOUD

Madame C. OHRT

Mademoiselle C. PILLET

sans qui ce travail n'aurait pu être effectué.

A tous ceux dont l'aide nous a été précieuse :

Mademoiselle A. ALARIO

Mademoiselle D. TREILLE

Monsieur le Docteur M. CHABANON

Monsieur le Docteur A. CLAUDY

Monsieur le Docteur R. JEUNE

Monsieur le Docteur J.P. ORTONNE

Monsieur le Docteur A.A. RAMELET

Nous remercions enfin les laboratoires GLAXO de nous avoir permis d'adjoindre une iconographie à ce travail.



## ABREVIATIONS

|        |                                                    |
|--------|----------------------------------------------------|
| CFR    | Cellules formant des rosettes                      |
| CICS   | Chimiothérapie intermittente cyclique séquentielle |
| DNCB   | Dinitrochlorobenzène                               |
| DNFB   | Dinitrofluorobenzène                               |
| E      | Erythrocyte                                        |
| EA     | Erythrocyte anticorps anti-érythrocyte             |
| EAC    | Erythrocyte anticorps anti-érythrocyte complément  |
| EL     | Elution                                            |
| GRM    | Globules rouges de mouton                          |
| HBLA   | Human B lymphocyte antigen                         |
| HSR    | Hypersensibilité retardée                          |
| IDR    | Intradermo-réaction                                |
| IF     | Immunofluorescence                                 |
| IgM    | Immunoglobuline de membrane                        |
| IgS    | Immunoglobuline de surface                         |
| LMNH   | Lymphome malin non hodgkinien                      |
| MF     | Mycosis fongoïde                                   |
| Po end | Peroxydase endogène                                |
| SVF    | Sérum de veau foetal                               |





## INTRODUCTION

\*

Les "hématodermies" se situent, par définition, aux confins de l'hématologie et de la dermatologie. Jusqu'à une date relativement récente, ces proliférations au niveau cutané d'éléments des lignées lymphocytaires et myélo-monocytaires étaient classées selon des critères morphologiques, fondés sur les données de la cytologie et de l'histologie. Les lymphomes cutanés malins entrent dans le cadre des hématodermies mais peuvent être envisagés également comme des affections du système immunitaire. A ce titre, les progrès récents de l'immunologie, en particulier la distinction des lymphocytes B et des lymphocytes T, et les progrès réalisés grâce à la microscopie électronique apportent des éléments nouveaux à leur étude et à leur classification. C'est dans cette optique que nous tenterons dans ce travail :

- d'une part, de présenter les acquisitions immunologiques et ultrastructurales dans le domaine de l'identification des cellules des lymphomes cutanés ;
- d'autre part, d'étudier sur le plan nosologique les confirmations et/ou les révisions que ces données sont susceptibles d'apporter à la nosologie de ces lymphomes.

Ce travail a été conduit à partir d'un certain nombre d'observations cliniques de malades qui ont été hospitalisés dans les services :

- d'hématologie et de médecine interne de l'hôpital Edouard Herriot :  
Pr. L. REVOL et Pr. J. FAVRE—GILLY.
- d'hépto-gastro-entérologie et de médecine interne de l'hôpital Edouard Herriot ;  
clinique médicale A : Pr. R. BRETTE
- de dermatologie de l'Hôtel Dieu : Pr D. COLOMB
- de médecine générale du Pr. J.J. VIALA, Hôpital Edouard Herriot ;
- de dermatologie du Pr. DUVERNE, Hôpital de St-Etienne,
- de la clinique dermatologique, vénéréologique et allergologique,  
pavillon R de l'hôpital Edouard Herriot : Pr. J. THIVOLET.

Nous nous sommes efforcés non de réunir le plus grand nombre d'observations de chaque catégorie clinique, mais d'obtenir une étude biologique aussi complète que possible pour des observations caractéristiques de chaque catégorie de lymphomes cutanés malins. Nous avons ainsi été conduits à éliminer des dossiers dont une étude suffisamment poussée n'avait pu être réalisée et à ne présenter, dans ce travail, qu'un nombre relativement réduit de dossiers. Finalement, une ou parfois plusieurs observations permettent d'illustrer et de discuter chaque catégorie de lymphomes cutanés malins\*

\* à l'exception du type 1 des lymphomes cutanés non épidermotropes de la classification adoptée.



Cette étude s'appuie sur des résultats fournis par les laboratoires suivants :

Laboratoire d'histohématologie du Pr. Ag. BRYON.

Laboratoire central d'hématologie et de cytogénétique de l'hôpital Edouard Herriot (Pr. D. GERMAIN), pavillon E bis.

Laboratoire central de biochimie B de l'hôpital Edouard Herriot (Pr. R. CREYSSEL).

Laboratoire d'histopathologie cutanée (Mme le Dr. C. HERMIER) et Laboratoire de recherche dermatologique et immunopathologie (Clinique Dermatologique, vénéréologique et allergologique, pavillon R).

Nous présenterons successivement :

- les techniques immunologiques et ultrastructurales utilisées,
- les observations clinico-biologiques,
- la discussion de ces observations reclassées par catégories :

Localisations cutanées de la maladie de Hodgkin,  
Mycosis fongoïde,  
Syndrome de Sézary,  
Lymphomes cutanés malins non épidermotropes,  
Infiltrats cutanés bénins.

- l'étude critique de la classification.







## CHAPITRE I

\*

### TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES ET ULTRASTRUCTURALES

#### 1) TECHNIQUES DE SEPARATION DES LYMPHOCYTES DU SANG PERIPHERIQUE ET D'EXTRACTION A PARTIR DES BIOPSIES CUTANEEES ET DES ORGANES LYMPHOIDES.

##### A) SANG PERIPHERIQUE.

On prélève 40 ml de sang veineux sur héparine.

Les leucocytes sont obtenus après séparation par centrifugation sur gradient de Ficoll-Isopaque selon la méthode décrite par Boyum (38).

##### B) BIOPSIES CUTANEEES ET GANGLIONNAIRES.

Les biopsies cutanées ou les organes lymphoïdes sont dilacérés doucement dans un liquide de Hanks au bistouri ou à l'aiguille, de façon à obtenir des fragments minuscules qui seront soumis à l'action ménagée d'un potter.

Le liquide de lavage est passé sur grille de filtre Millipore et la viabilité cellulaire appréciée par le test d'exclusion du bleu trypan (301).

##### C) DISCUSSION

###### 1) Sang.

La technique de séparation laisse fréquemment persister un contingent de monocytes et de polynucléaires (7). Il est préférable d'essayer de révéler cette population par des méthodes cytochimiques plutôt que d'envisager son élimination dont la conséquence serait une altération du pourcentage relatif des lymphocytes.

###### 2) Biopsies cutanées et organes lymphoïdes.

La libération des cellules de l'infiltrat cutané peut être obtenue par extraction mécanique ou digestion des fibres collagènes par la trypsine. La trypsine a l'inconvénient d'enlever les déterminants antigéniques de la surface cellulaire (284). La limite de la méthode mécanique que nous avons utilisée est représentée par le nombre de cellules extraites. Or ce nombre conditionne la quantité des tests pouvant être effectués dans chaque cas.

Les organes lymphoïdes quant à eux, n'ont pas cet inconvénient.



## 2) TESTS D'IDENTIFICATION IMMUNOCYTOLOGIQUE EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

### A) POPULATION NON LYMPHOCYTAIRE.

L'élimination de cette population par phagocytose de fer carbonyl (172) entraîne une baisse du pourcentage relatif de lymphocytes B (248).

Plutôt que de procéder à cette élimination, il semble donc préférable (7) d'identifier cette population à l'aide d'une des trois techniques suivantes :

#### 1) *Phagocytose du latex (319)*

La suspension cellulaire est incubée avec une suspension de particules de latex. On dénombre le pourcentage de cellules ayant phagocyté le latex pour 300 cellules. Ce test a l'avantage de la simplicité mais l'activité phagocytaire est variable et parfois insuffisante dans le délai de 2 heures habituellement utilisé.

#### 2) *Peroxydase endogène (Po end) (248).*

A partir d'un mélange de benzidine et d'éthanol, l'addition de nitroprussiate de sodium ou d'eau oxygénée permet d'obtenir deux solutions servant à la fixation. Toute cellule présentant dans son cytoplasme des grains bruns révélant l'activité peroxydasique est retenue comme positive.

Cette activité, présente dans les polynucléaires, a le défaut de diminuer au fur et à mesure de l'activité de la lignée monocyttaire (248).

#### 3) *Naphtol AS-D acétate estérase (316).*

La solution de coloration est composée de tampon tris maléate, de rouge rapide, et de naphtol AS-D acétate estérase. On retient comme positive toute cellule présentant plus de 5 grains révélant l'activité estérasique. Cette technique permet la révélation, à la fois des monocytes et des polynucléaires. Après inhibition au fluorure de sodium, seuls les polynucléaires sont encore positifs (316).

### B) LYMPHOCYTES T : rosettes E.

#### 1) *Principe.*

L'identification des lymphocytes T repose sur leur propriété de former des rosettes dites E avec des globules rouges de mouton (GRM). En effet, les lymphocytes d'un sujet peuvent se lier à ces hématies en formant des rosettes (15) et cette fixation semble être sous la dépendance d'un "récepteur membranaire" dont la nature exacte est encore mal connue (252). Des études récentes (238) semblent suggérer l'hypothèse selon laquelle ce récepteur serait, en effet, une glycoprotéine strictement associée à l'antigène HTLA (80). Les cellules formant des rosettes E (CFR-E) sont de nature thymo-dépendante car :



1°) elles apparaissent en premier lieu dans le thymus chez le fœtus (314)

2°) on peut inhiber la formation de rosettes E à l'aide d'un sérum anti-T (312).

3°) la proportion de CFR-E est fortement réduite dans les déficits immunitaires congénitaux liés à une hypoplasie du thymus (315).

## 2) Méthode.

Le tube contenant la suspension lymphocytaire additionnée de sérum de veau fœtal (SVF) et d'une suspension de GRM est stocké une nuit à 4° C. La lecture du pourcentage de CFR-E est effectuée après remise en suspension très douce du culot cellulaire. Toute cellule lymphocytaire à laquelle sont attachés au moins 3 GRM est considérée comme CFR-E.

## 3) Résultat.

Le nombre de cellules formant des rosettes E exprime leur pourcentage par rapport à la totalité des cellules mononuclées. Le tableau I exprime les pourcentages de rosettes E chez des sujets témoins. Les résultats obtenus au laboratoire sont en accord avec ceux publiés par la plupart des auteurs.

Les variations du taux de rosettes E suivant les laboratoires s'expliquent par les origines différentes des GRM et parce que l'agitation (167) qui permet la remise en suspension doit être délicate, par petits mouvements du poignet.

1) La glutaraldéhyde altère les GRM de façon telle qu'ils peuvent également adhérer à certains lymphocytes B (122).

2) La neuraminidase par son action sur l'acide sialique faciliterait l'inter-action GRM-lymphocytes T et donc augmenterait elle aussi le pourcentage de CFR-E (275) (306).

## C) LYMPHOCYTES NON THYMO-DEPENDANTS : Immunofluorescence directe.

### 1) Principe.

Les immunoglobulines (Ig) portées par la population lymphocytaire thymo-indépendante à la surface de la membrane cellulaire représentent un récepteur pour l'antigène. On peut révéler les lymphocytes B à l'aide d'un antisérum anti-Ig couplé à un fluorochrome (243) (268). Le fluorochrome, sous l'action des ultraviolets émet une longueur d'onde plus grande que celle d'excitation. La réaction est observée au microscope à fluorescence Leitz à épilumination, avec filtres dichroïques. La surface du lymphocyte B porteur d'Ig apparaît fluorescente en jaune vert avec l'isothiocyanate de fluorescéine.

### 2) Méthodes.

Les antisérums commerciaux utilisés ont été :

1. Un antisérum polyvalent anti-Ig humaines dont un contrôle de spécificité par immunofluorescence indirecte a été effectué en parallèle.





2. Des antisérums monospécifiques anti-IgG, IgM, IgD et anti-chaînes légères, Kappa et Lambda dont le contrôle de spécificité a été réalisé sur cellules de leucémie lymphoïde chronique.

a) TEST DIRECT.

Après incubation de la suspension cellulaire avec le sérum fluorescent anti-Ig et lavage, les cellules sont observées sous microscope Leitz à épiillumination. Le pourcentage de lymphocytes fluorescents est calculé sur une moyenne de 400 cellules. L'évaluation des cellules fluorescentes non lymphocytaires est réalisée par l'identification au contraste de phase, tout en tenant compte de la difficulté d'une distinction sur une base purement morphologique (5) (304).

b) COUPLAGE IMMUNOFLOURESCENCE-PEROXYDASE ENDOGENE (If-Po end).

Après incubation de la suspension cellulaire avec l'antisérum fluorescent anti-Ig totales diluées et lavage, les cellules sont étalées et fixées dans l'éthanol pur. Les frottis sont colorés selon la technique à la peroxydase endogène et observés au microscope Leitz pour chaque champ en fluorescence et en lumière normale. Seules sont retenues les cellules avec Ig de surface (IgS) et sans Po end par rapport à la totalité des lymphocytes.

c) COUPLAGE IMMUNOFLOURESCENCE-ELUTION DES IMMUNOGLOBULINES FIXEES (IF-EL).

Après incubation de la suspension cellulaire, on effectue sur centrifugeuse non réfrigérée 3 lavages successifs avec du RPMI 1640 additionné de 10 % de SVF et amené à 37° C. La suspension cellulaire est alors incubée avec un antisérum fluorescent anti-Ig.

### 3) Résultats.

Les pourcentages de cellules porteuses d'IgS sont extrêmement variables selon les auteurs. Les résultats des différents auteurs ainsi que ceux du laboratoire sont rapportés dans le tableau II.

Il faut distinguer les Ig de membrane (IgM) des Ig de surface (IgS) : les premières sont activement synthétisées par les lymphocytes B, les secondes passivement accrochées par le récepteur Fc, à différents types cellulaires. Le récepteur pour le Fc des IgG est, en effet porté par :

1. des monocytes (176) (224).
2. un certain contingent de lymphocytes B (132)
3. des lymphocytes ni B ni T, troisième population selon FROLAND (136) (137).  
lymphocytes L selon LOBO (174) (209).
4. des lymphocytes T dits "activés" (19).



En plus des complexes antigènes-anticorps, ce récepteur peut lier des IgG agrégées.

Ces données doivent être prises en considération lorsqu'on n'utilise pas un anti-sérum de type (Fab')<sub>2</sub> anti Ig (208). La taille et les caractéristiques morphologiques cellulaires ne sont pas toujours suffisantes pour reconnaître les monocytes (304). La révélation de l'activité peroxydasique endogène couplée à la technique d'IF directe (248) permet de prévenir les incertitudes d'une interprétation morphologique douteuse et prend toute sa valeur dans les cas de contamination importante (7).

La population lymphocytaire B présentant des IgM peut aussi être évaluée en effectuant pdt une brève période une culture in vitro des lymphocytes dont les IgS ont été éliminés par trypsination permettant un décapage membranaire suivi d'une nouvelle synthèse des IgM. L'IF-élution nous paraît capitale pour identifier, outre un contingent minime (195) de cellules porteuses d'Ig non synthétisées par la membrane et non éluables, la véritable population lymphocytaire B (209).

#### *D) CELLULES PORTEUSES DU RECEPTEUR Fc.*

##### *1) Principe.*

Différents types de cellules ont la propriété de fixer des complexes antigène-anticorps (235) ou des Ig agrégées à leur surface (103) par l'intermédiaire d'un récepteur pour le fragment Fc des IgG. Ce récepteur, présent aussi sur les lymphocytes et certains leucocytes de souris (159) est retrouvé chez l'homme sur certains lymphocytes B (18), sur des cellules "nulles" ne présentant pas les marqueurs B ou T (135), sur des monocytes et éventuellement sur des granulocytes (221), sur un contingent de lymphocytes T dits "activés" (134).

Toutes ces cellules ont en commun la capacité de former des rosettes avec des complexes antigène-anticorps qui, dans notre étude, sont représentés par des GRM (E) sensibilisés par des anticorps de type IgG anti-GRM (A). Ces derniers sont obtenus selon la technique décrite par KABAT et MAYER (185).

##### *2) Méthode.*

Après mise en contact du complexe EA et de la suspension cellulaire, les cellules sont centrifugées et incubées. La lecture est effectuée aussitôt après remise en suspension douce.

##### *3) Résultats.*

Le tableau III compare nos résultats à ceux obtenus par d'autres auteurs. Les résultats obtenus montrent que ce récepteur est présent sur certains lymphocytes B, sur des lymphocytes T dits "activés", sur des cellules "nulles" et sur des monocytes. Il représente donc une propriété commune à une population hétérogène.



## *E) CELLULES POSSEDANT UN RECEPTEUR POUR LE COMPLEMENT ACTIVE.*

### *1) Principe.*

On peut détecter, par une méthode de rosettes dites EAC, les récepteurs pour le complément activé et, plus précisément, pour les fractions C3b, C3d, C4b (28) (276) présents à la surface des lymphocytes B.

Ces rosettes sont réalisées avec des GRM (E) sensibilisés par un anticorps de lapin de type IgM anti-GRM (A). A ce système est ajouté du complément de souris (C) à une dilution non hémolytique.

Toutefois, ce récepteur n'est pas uniquement présent sur les lymphocytes B mais peut être aussi porté par certains monocytes et polynucléaires (202) (211).

### *2) Méthode.*

Un volume de suspension lymphocytaire est mélangé à un volume de complexe EAC. Après incubation à 37° C pendant vingt minutes et remise en suspension dans un Vortex, on évalue le pourcentage de cellules formant des rosettes.

### *3) Résultats.*

Les résultats que nous avons obtenus ainsi que ceux obtenus par d'autres auteurs sont rapportés dans le tableau IV.

Toutes les cellules B n'ont pas un récepteur pour le C3 activé. Ce récepteur est présent sur d'autres leucocytes (monocytes et polynucléaires). La méthode des rosettes EAC n'est donc pas spécifique de la population lymphocytaire B.

## **3) TECHNIQUES EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.**

### *A) EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE STANDARD.*

Les prélèvements sont fixés par immersion dans le mélange fixateur suivant, préparé extemporanément :

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| glutaraldéhyde 6 %      | 4 vol. |
| cacodylate de Na 8,56 % | 3 vol. |
| eau distillée           | 5 vol. |

durant 3 heures à + 4° C après avoir été coupés en petits fragments de 1 mm<sup>3</sup>.

Les blocs sont ensuite lavés durant une nuit dans le mélange suivant :

|                        |        |
|------------------------|--------|
| cacodylate de Na 0,4 M | 1 vol. |
| glucose 10,8 g %       | 3 vol. |





Après lavage, les blocs sont post-fixés par immersion dans le mélange suivant préparé extemporanément :

|                        |        |
|------------------------|--------|
| OsO <sub>4</sub> 2 %   | 2 vol. |
| Cacodylate de Na 0,4 M | 1 vol. |
| Glucose 10,8 g %       | 1 vol. |

durant 2 heures à + 4° C.

Après fixation, les blocs sont lavés par passage en eau distillée et deshydratés par les alcools montants (50°, 70°, 95°, 100°).

Les blocs sont ensuite imprégnés dans les résines epoxy durant trois jours et inclus dans des gélules. La polymérisation est obtenue par passage à l'étuve à 60° C durant trois jours.

A partir des blocs sont réalisées, sur ultramicrotome de Reichert :

— des coupes semi-fines de un micron montées sur lame de verre et colorées au bleu de méthylène-Azur II.

— des coupes fines contrastées à l'acétate d'uranyle et citrate de plomb.

L'observation est conduite sur microscope Philips EM 300 et HITACHI HU-11-A sous 80 kilovolts.

## *B) IMMUNOCYTOLOGIE ULTRASTRUCTURALE.*

### *1) Recherche des immunoglobulines de surface.*

Les cellules sont lavées en milieu RPMI 1640 et centrifugées à 500 g pendant 10 mn à 4° C. Elles sont ensuite remises en suspension dans le mélange fixateur (paraformaldéhyde à 2 % dans du PBS fraîchement préparé) pendant 30 mn à 4° C. Après fixation, les cellules sont lavées en PBS de 1 heure à 1 nuit. Après lavage, elles sont mises en contact avec un conjugué de mouton anti-Ig d'homme couplé à la Po (Institut Pasteur de Paris) dilué au 1/10 dans du PBS, pendant une à trois heures à 37° C.

Puis les cellules sont lavées en PBS pendant 2 h ou 3 fois 20 mn. Elles sont alors fixées par la glutaraldéhyde à 2 % en tampon cacodylate de sodium (0,1 M pH 7,2) durant 15 à 30 mn à 4° C. Après fixation, les cellules sont lavées en tampon cacodylate-glucose 30 mn à 1 nuit, puis en tampon tris-HCl (0,2 M pH 7,6) pendant 20 minutes.

L'activité peroxydasique est révélée par le mélange GRAHAM—KARNOVSKY pendant 40 mn à l'obscurité à 37° C. Les cellules sont ensuite lavées en tampon tris-HCl 2 fois 10 mn.



#### a) EXAMEN SUR FROTTIS EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE.

Une goutte de la suspension cellulaire est étalée sur lame de verre et observée, après séchage, au microscope ordinaire à l'immersion entre lame et lamelle en glycérine tamponnée. Les cellules positives sont comptées sur un total de 400 cellules.

#### b) EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

Là encore, la suspension cellulaire est post-fixée puis lavée avant incubation et inclusion. Sur les coupes semi-fines une nouvelle estimation des cellules porteuses d'IgS est effectuée. Des coupes fines montées sur grille et non contre-colorées sont examinées sur microscope Philips EM 300 et HITACHI HY-12-A sur 50 KV.

### 2) Mise en évidence des antigènes de membrane HTLA et HBLA.

On procède de la même façon en réalisant soit une réaction directe (dans ce cas, l'antisérum est conjugué à la Po), soit une réaction indirecte (dont le deuxième temps est une incubation par un conjugué anti-Ig).

#### a) SERUMS

##### 1) Sérum anti-HBLA utilisé (100)

Ce sérum est produit par immunisation du lapin au moyen de lymphoblastes B en culture. Il est rendu spécifique par des absorptions appropriées sur des thymocytes humains et des cellules adhérentes. Il est habituellement utilisé au 1/2 en ME.

##### 2) Sérums anti-HTLA utilisés

Deux sérums différents ont été utilisés :

Le premier (47) (48) est préparé à partir d'Ig de cheval anti-thymocytes humains (Institut Mérieux de Lyon) absorbé de façon séquentielle sur globules rouges AB, sur Ig polymérisées, tissus placentaires et lignées lymphoblastiques porteuses d'IgS.

Le second (293) (294) est préparé par immunisation de lapin par injection de thymocytes humains obtenus chez l'enfant au cours d'interventions en chirurgie cardiaque. Ce sérum est rendu spécifique par absorption avec des lymphoblastes B d'une lignée obtenue à partir de LLC et sur des cellules adhérentes. Il est utilisé en microscopie électronique aux dilutions du 1/2 et du 1/4.

La spécificité des sérums anti-HTLA et anti-HBLA est établie par des techniques variées comprenant le test de microlymphocytotoxicité, l'inhibition de la formation de rosettes et le contrôle immunocytochimique ultrastructural sur lymphocytes normaux obtenus à partir du sang et du thymus.



## b) METHODES.

### *1) Recherche des antigènes HTLA en réaction directe.*

Le sérum a été couplé à la Po selon la technique d'AVRAMEAS (14) et utilisé selon un protocole exactement comparable à celui décrit ci-dessus pour la recherche des IgS.

### *2) Recherche des antigènes HTLA et HBLA en réaction indirecte.*

Pour éviter la conjugaison de l'antisérum qui nécessite une quantité importante d'Ig et qui diminue fortement l'activité anticorps, nous avons mis au point une méthode indirecte.

Cette méthode est la même que celle décrite pour les IgS, avec, en plus, un premier contact après la fixation par la paraformaldéhyde. Le sérum anti-HBLA ou anti-HTLA est mis en contact avec les cellules, fixées par la paraformaldéhyde, pendant 2 à 3 heures à 37° C à la dilution du 1/2 ou du 1/4.

Après un lavage de 2 heures, les Ig de lapin sont révélées par un conjugué de mouton anti-Ig de lapin couplé à la Po (Institut Pasteur, Paris) au 1/10 pendant 3 heures à 37° C. Comme pour la réaction directe, des frottis sont réalisés en microscopie optique (MO) pour une première estimation quantitative des cellules positives. La deuxième estimation est effectuée sur coupes semi-fines.

### *3) Contrôles.*

Les antisérums utilisés dans ce travail ont été contrôlés quantitativement par diverses méthodes complémentaires sur des cellules lymphoïdes normales (121) (263).

La révélation de l'activité peroxydasique en absence de conjugué permet d'observer directement les monocytes et les polynucléaires qui possèdent de la Po end et peuvent ainsi être distingués des lymphocytes.

Dans tous les cas, les résultats quantitatifs obtenus sont comparés à ceux fournis par les techniques immunologiques spécifiques classiques.







## VALEURS POUR LE SANG DES TEMOINS

TABLEAU I CFR-E

|          |            |                |
|----------|------------|----------------|
| XU       | 1974 (319) | $72,5 \pm 1,3$ |
| HOLM     | 1975 (172) | $73,2 \pm 5,1$ |
| MACKIE   | 1976 (222) | $68 \pm 3,1$   |
| ALARIO * | (6)        | $65 \pm 7$     |

TABLEAU II IF Directe

|          |            |        |
|----------|------------|--------|
| FROLAND  | 1972 (135) | 8 — 17 |
| HORWITZ  | 1975 (174) | 3 — 13 |
| ALARIO * | (6)        | 5 — 11 |

TABLEAU III CFR-EA

|           |            |             |
|-----------|------------|-------------|
| FERRARINI | 1975 (125) | 13 — 24     |
| PAYNE     | 1976 (241) | $26 \pm 10$ |
| ALARIO *  | (6)        | $14 \pm 5$  |

TABLEAU IV CFR-EAC

|           |            |            |
|-----------|------------|------------|
| FERRARINI | 1975 (125) | 12 — 18    |
| PAYNE     | 1976 (241) | $15 \pm 5$ |
| ALARIO *  | (6)        | $15 \pm 5$ |

\* les chiffres indiqués représentent la moyenne des valeurs obtenues sur 25 sujets normaux.



## C H A P I T R E    I I

\*

### OBSERVATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES

#### OBSERVATION N° 1. Dossier 402-1975. Service du Pr. REVOL.

M. J., André, 63 ans, est admis dans le service du Pr. REVOL le 8 octobre 1975.

#### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Trois mois plus tôt, étaient apparus des nodules sous-cutanés non inflammatoires : un para-nasal droit, un sous-mentonnier et un auriculaire gauche.

Le 17 septembre 1975, un nodule hypodermique de l'hypochondre droit de la taille d'une prune est enlevé. L'anatomo-pathologiste répond : Hodgkin type 3.

#### EXAMEN CLINIQUE : lors de son admission à l'hôpital (8 octobre 1975).

— cutané : deux nodules strictement hypodermiques, l'un dans le dos, l'autre sous-claviculaire droit ; deux lésions papulo-nodulaires de la région sous-maxillaire.

— aires ganglionnaires superficielles : libres.

— signes généraux : anorexie, amaigrissement de 3 kilos, apyrexie, pas de prurit, pas de sueurs nocturnes.

#### EXAMENS PARACLINIQUES (octobre 1975)

##### Bilan standard :

— VS : 45 % à la première heure.

— hémogramme : GR : 4 460 000, GB : 9 600, Poly neutro : 72, Poly éosino : 3, lympho : 21, mono : 4, plaquettes : 205 000.

— biologiques : fer sérique : 100 gammas pour cent ml ; alpha-foeto-protéines : 50 mg pour 1 ml (normale jusqu'à 20) ; électrophorèse des protéines : protéines totales : 68 ; alb. : 51, alpha 1 : 5, alpha 2 : 13, beta : 14, gamma : 17 ; conclusion : légère augmentation des alpha 1 et alpha 2 globulines.



— biopsie du nodule sous-cutané enlevé le 17 septembre 1975 (HH 658 Pr. Ag. BRYON). Le prélèvement montre en histologie un aspect de Hodgkin avec :

1. granulome neutrophile et éosinophile.
2. cellules mononucléées et plurinucléées atypiques de type Hodgkin et Sternberg.
3. fibrose pénicillée.

Il semble s'agir de "nodules" granulomateux sous-cutanés correspondant à une localisation de maladie de Hodgkin.

— dermogramme (HC 4979, Dr. O. GENTILHOMME) : apposition assez pauvre avec présence de cellules épithéliales, de polynucléaires parfois éosinophiles et altérés dans l'ensemble, de quelques éléments lymphocytaires et de quelques très grandes cellules dystrophiques qui semblent bien être des cellules de Sternberg.

— compte-rendu anatomopathologique du nodule sous-cutané du dos (2 337.75, Dr. C. HERMIER) : fragment constitué exclusivement par une prolifération de cellules tumorales. Au centre de cette masse très dense, s'observent quelques travées scléreuses, et de nombreuses zones de nécrose, soit groupées en foyers, soit disséminées. La population cellulaire apparaît assez polymorphe, constituée en majeure partie de cellules d'allure réticulaire, avec un cytoplasme abondant, des limites nettes, arrondies et un noyau de taille variable parfois volumineux et fortement nucléolé. On observe également un certain nombre de lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles fréquemment groupés, enfin un nombre non négligeable de grandes cellules, tantôt plurinucléées, tantôt binucléées avec des noyaux en miroir fortement nucléolés dont l'allure évoque les cellules de Sternberg. En somme, il est certain que, par ses caractères architecturaux et cytologiques, cette lésion évoque une maladie de Hodgkin.

— microscopie électronique : infiltrat très dense comportant une majorité de cellules d'origine histiocyttaire, volumineuses, dont certaines pourraient être des cellules de Sternberg. Le noyau est souvent double, le réticulum endoplasmique peu développé avec en outre des ribosomes en polysomes. Peu de lymphocytes.

#### **Bilan d'extension :**

— lymphographie radio-active (Dr. CHASSARD) normale. Poumon et médiastins normaux.

— scintigraphie hépato-splénique (Dr. D. VILLE) : scintigraphie splénique normale. Scintigraphie hépatique : foie de taille subnormale, très hétérogène dans son ensemble.

De face, on remarque que le lobe gauche est très peu imprégné à la limite de la lacune ; de même, on note une zone de moindre imprégnation à la partie médiane interne du lobe droit. Le profil ne permet pas de confirmer cet aspect.

— laparoscopie (Dr. RICHARD) :

1. gros foie franchement cirrhotique à nodulations de petit volume.
2. aussi bien sur le lobe droit que sur le lobe gauche, il existe une nodosité blanchâtre d'aspect typiquement malin donc lymphogranulomateux.
3. pas d'anomalie péritonéale ni d'ascite.





— biopsie médullaire (HH 655 Pr. Ag. BRYON) : la biopsie de moëlle de profondeur moyenne montre en histologie une moëlle pauvre, adipeuse, hypoplasique avec des populations myéloïdes variées, sans signe d'envahissement.

#### Résultats immunocytologiques :

|      | CFR-E | CFR-EA | CFR-EAC | IF |
|------|-------|--------|---------|----|
| Sang | 54    | NF     | 16      | 4  |
| Peau | 48    | 21     | 9       | 0  |

#### EVOLUTION ET TRAITEMENT

Une chimiothérapie type MOPP (Oncovin, Caryolysine, Natulan, Solumedrol) est instituée. Ce traitement est bien supporté, mais inefficace puisqu'avant même la troisième cure, le malade fait un envahissement bronchique confirmé par la fibroscopie et une poussée ascitique témoignant de l'extension du processus.

**EN SOMME**, forme de maladie de Hodgkin à point de départ hépato-splénique avec dissémination hémotogène et évolution rapidement fatale.





## OBSERVATION N° 2. Dossier 1488. Service du Pr. THIVOLLET.

M. P... Pierre est âgé de 71 ans lorsqu'est soulevée pour la première fois l'hypothèse d'érythème prémycosique.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Ce cultivateur à la retraite présente, comme son père, une maladie de Gélineau. Il est hospitalisé pour la première fois à la clinique dermatologique en novembre 1973 pour des plaques érythémateuses distinctes les unes des autres. Ces lésions ont un aspect lichenifié au niveau des mains, des bras et du cou. Elles sont nettement améliorées après deux applications d'Ascabiol. Le malade est réhospitalisé le 29 novembre 1975 pour une érythrodermie très desquamative ayant débuté six mois plutôt.

**EXAMEN CLINIQUE** du malade lors de son admission à l'hôpital le 29 novembre 1975.

- érythrodermie typique avec rougeur et infiltration cutanée de tout le tégument, sans intervalles de peau saine, prurit modéré, frissons par intermittence.
- chute des cheveux et des poils
- conjonctivite avec début d'ectropion.
- adénopathies dans tous les territoires périphériques.
- hépatomégalie à 2 travers de doigts, rate non perçue.
- atténuation de l'érythrodermie sous dermocorticoïdes ; mais, au cinquième jour, rechute sous forme de nappes érythémateuses infiltrées avec intervalles de peau saine.

### EXAMENS PARACLINIQUES.

#### Bilan standard :

- vitesse de sédimentation : 46 % à la première heure.
- hémogramme : GR : 4 200 000, GB : 7 900, Poly neutro : 92 %, lympho : 6 % mono : 2 %.
- cellules de Sézary circulantes : 2 %, 2 % et 1 % trois jours de suite.
- sont restées négatives les recherches suivantes : cellules LE, anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde.



— uricémie 66 mg/l, immunoélectrophorèse des protéines : très légère augmentation de l'haptoglobine.

— sur la radiographie du thorax : deuxième arc gauche saillant, grosses artères pulmonaires, séquelles de fractures costales droites.

#### **Biopsie cutanée : (novembre 1975)**

— dermogramme (HC 5551, Dr. O. GENTILHOMME). Apposition assez riche pour un dermogramme. A côté de quelques cellules histiocytaires, il y a surtout des cellules lymphocytaires polymorphes et très nettement dystrophiques dans l'ensemble. L'aspect n'est pas celui de cellules souches, mais plutôt de grands lymphocytes à chromatine parfois nettement circonvolutive et un peu condensée dans l'ensemble.

— microscopie optique (2560 75, Dr. C. HERMIER). L'épiderme est considérablement épaissi, avec des bourgeons interpapillaires massifs, et couvert de squames orthokératosiques. Il n'a pas été vu de spongiose, pas de vésicules intraépidermiques. Le derme superficiel est occupé par un infiltrat cellulaire assez dense, nodulaire, qui ébauche par places une disposition sous-épidermique et qui vient par places au contact de l'épiderme sans épidermotropisme vrai. Cet infiltrat est assez polymorphe, composé de lymphocytes, d'histiocytes, de quelques polynucléaires éosinophiles, et de quelques éléments cellulaires de plus grande taille d'allure réticulaire, aux noyaux un peu irréguliers, sans monstruosité vraie. En somme, la densité de l'infiltrat et ses caractères cytologiques sont fortement suspects et permettraient d'évoquer un érythème prémycosique malgré l'absence d'épidermotropisme.

— étude ultrastructurale (Pr. Ag. PERROT). Infiltrat comportant deux populations cellulaires :

- . un contingent important de petites cellules de Sézary.
- . un autre contingent de cellules plus volumineuses à noyau clair souvent pourvu d'un nucléole et à protoplasme de taille variable comportant de très nombreuses vacuoles (macrophages). A noter la présence de mastocytes avec granules de densité variable (donc en train de se dégranuler).

#### **Bilan d'extension :**

— biopsie ganglionnaire (Dr. C. HERMIER). Ganglion simplement inflammatoire avec une assez importante réaction réticulaire.

— lymphographie (Dr. J.L. CHASSARD). Quelques ganglions lombo aortiques gauches sont suspects car un peu microlacunaires. Mais cela n'est pas suffisant pour permettre d'affirmer leur envahissement par une hémopathie.

— scintigraphie hépatosplénique (Dr. DECHAVANNE). Les surfaces scintigraphiques hépatiques sont de dimensions normales, mais l'imprégnation est un peu hétérogène. Scintigraphie splénique normale

— myélogramme (IC 529, Dr. RENDU). Moelle riche. Lignée granuleuse normale avec éosinophilie discrète. Lignée érythroblastique normale. Nette plasmocytose de type réactionnel.





### Bilan immunologique :

— immunoglobulines sériques. IgA : 377 mg % ml, IgG : 1191 mg % ml, IgM : 77 mg % ml, IgE : 916 U/ml.

— immunité cellulaire. ID tuberculine à 10 et 50 unités négatives ; candidine 1/1000 négative ; tests d'induction et de révélation du DNFB négatifs.

— marqueurs immunologiques des lymphocytes circulants : CFR—E : 65 % ; CFR—EAC : 12 % ; IF : moins de 1 %.

— immunocytologie des cellules extraites de l'infiltrat. Ont été extraites 250 000 cellules. CFR—E : 74 %.

### EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Le malade quitte le service avec un traitement local de dermocorticoïdes. Un mois plus tard (janvier 1976) le prurit est beaucoup moins intense mais il persiste. Un traitement par caryolysine locale est entrepris. Le malade abandonne de lui-même ce traitement un mois plus tard. Lorsqu'il est revu en consultation, en juillet 1976, il ne présente plus d'érythrodermie mais des placards infiltrés érythémateux. L'histologie d'une de ces lésions montre une image typique de mycosis fongoïde. Une photochimiothérapie est débutée alors. Mais à la suite d'une fracture de jambe, le traitement est interrompu alors que le malade était considérablement amélioré. La photochimiothérapie est reprise en mai 1977.

**EN SOMME**, ce mycosis fongoïde a évolué sous forme d'érythrodermie pendant 18 mois, puis cette érythrodermie a fait place à des plaques érythémateuses infiltrées multiples. Il n'existe pas à ce jour de localisation extra-cutanée décelable.





### OBSERVATION N° 3.

M. P... André est âgé de 78 ans lors de son hospitalisation dans le service du Pr. DUVERNE à l'hôpital de Saint-Etienne.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Quatre ans plus tôt, sont apparus des placards érythémateux et un peu squameux mais non prurigineux des membres inférieurs. Ces placards ont remonté peu à peu à la racine des membres inférieurs puis sur le tronc et les membres supérieurs. La peau s'est infiltrée progressivement, le prurit est apparu depuis un an environ et s'est aggravé progressivement jusqu'à devenir intolérable.

### EXAMEN CLINIQUE (juillet 1975)

— placards infiltrés érythémateux respectant le cou, le visage, les mains et les organes génitaux. Par endroits, tumeurs peu proéminentes érosives, cyanotiques et très squameuses. Localisées essentiellement sur le tronc, ces lésions sont disposées pour la plupart en surimpression sur les lésions d'érythème et parfois même sur les réserves de peau saine. De plus, aspect chalazodermique de la peau.

— nombreuses adénopathies de petit volume surtout inguinales, axillaires et épitrochléenne droite.

— foie perçu, rate non perçue.

— bon état général.

### EXAMENS PARACLINIQUES.

#### Bilan standard.

— vitesse de sédimentation : 10 % à la première heure.

— hémogramme. GR : 5 230 000, GB : 5 800, Poly Neutro : 58 %, Poly éosino : 1, Lympho : 37, Mono : 4, Plaquettes : 155 000.

— radio pulmonaire normale.



### Biopsie cutanée (22 juillet 1975) :

— dermogramme (Pr. Ag. BRIZARD) : apposition pauvre sur laquelle il a cependant été vu quelques cellules arrondies ou ovalaires à chromatine assez "peignée", nucléolées, à cytoplasme basophile évoquant très précisément la cellule mycosique.

— microscopie optique (55 256, Dr. BOUCHERON) : lésion cutanée largement exulcérée mettant à nu un granulome dermique pseudo-tumoral formé de cellules polymorphes parmi lesquelles on reconnaît des cellules atypiques mycosiques, groupées parfois en nids. A signaler par ailleurs, au sein du granulome, une surcharge pigmentaire mélanique disséminée, assez importante. En bordure du prélèvement, sur un fragment épidermique conservé, il est permis de reconnaître le caractère épidermotrope du granulome. Cet examen confirme donc le diagnostic de mycosis fongoïde.

— microscopie électronique (Pr. Ag. H. PERROT) : infiltrat très dense, très granulomateux et polymorphe, comportant :

1. de nombreux polynucléaires essentiellement neutrophiles.
2. de nombreuses cellules histiocytaires et macrophagiques comportant un noyau très encoché, un réticulum endoplasmique développé.
3. d'assez nombreux lymphocytes ayant l'aspect de cellules de Sézary.
4. quelques mastocytes.

Ponction ganglionnaire (Pr. Ag. BRIZARD). Le ganglion est pratiquement envahi par des éléments "histiocytaires" atypiques, parfois groupés en "placards", morphologiquement de type cellules "mycosiques".

### Bilan immunologique.

— immunoélectrophorèse des protéines

1. Sérum : présence dans ce sérum d'une paraprotéine de mobilité gamma qui, à l'immunoélectrophorèse standard et spécifique, se révèle être une IgG monoclonale de type lambda. Les immunoglobulines résiduelles sont assez bien conservées.
2. Urines : protéinurie de type physiologique.

— test de transformation lymphocytaire :

1. phytohémagglutinine. 100 gamma : 20 %, 200 gamma : 40 %
2. Candidine : 0 %

— marqueurs de membrane :

| %    | CFR—E | CFR—EAC | IF |
|------|-------|---------|----|
| Sang | 65    | 8       | 0  |
| Peau | 61    | 27      | 0  |





— test cutanés d'HSR. Candidine 1/1000 négatif, trichophytine 1/10 000 négatif, tuberculine 10 et 50 U négatifs, sensibilisation DNFB : révélation négative.

### **EVOLUTION ET TRAITEMENT.**

Avec un traitement comportant antihistaminique et vitamine PP per os, cérat frais localement, l'amélioration cutanée a été très nette. Le malade est revu en septembre et octobre 1975 : son état étant jugé satisfaisant, le traitement n'a pas été modifié. Le patient n'est plus revu par la suite. Il décède en mars 1976.

**EN SOMME,** Mycosis fongoïde au stade tumoral avec localisation ganglionnaire spécifique, dont l'issue fatale est survenue cinq ans après l'apparition des premiers symptômes, environ un an après le passage au stade tumoral.





## OBSERVATION N° 4. Dossier 3650. Service du Pr. THIVOLET

Mr. R... Aimé est âgé de 49 ans lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois dans le service du Pr. THIVOLET en octobre 1975.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Un frère et une fille du patient sont asthmatiques. Lui-même a présenté en 1950 un eczéma aigu des deux membres inférieurs. en 1972, apparaît une érythrodermie très prurigineuse. Une corticothérapie (10 mg par jour de prednisone) est instituée par son médecin. C'est en raison d'une rechute sous traitement que le patient est adressé dans le service, dix-huit mois plus tard.

### EXAMEN CLINIQUE (septembre 1975).

- érythrodermie sèche avec, au niveau du tronc en particulier, quelques intervalles de peau saine, hyperkératose palmo-plantaire et lésions unguéales dystrophiques.
- adénopathies inguinales bilatérales et axillaires droites.
- par ailleurs, TA : 18/10
- foie et rate non perçus.

### EXAMENS PARACLINIQUES.

#### Bilan standard :

- vitesse de sédimentation : 30 % à la première heure.
- hémogramme. GR : 4 900 000, GB : 12 000. Poly Neutro : 64, Poly Eosino : 12, Lympho : 30, Plaquettes : 347 000.
- les recherches de cellules LE, d'anticorps anti nucléaires et du facteur rhumatoïde ont été négatives.
- albuminurie : 1,23 g par 24 heures.
- il existe deux à trois pour cent de cellules de Sézary dans leur variante à petites cellules.

#### Biopsie cutanée (28 octobre 1975)

- dermogramme (HC 5181, Dr. O. GENTILHOMME). Prélèvement peu riche avec beaucoup de noyaux nus. Les cellules identifiables sont pour la plupart lymphocytaires (plutôt des grands lymphocytes), avec quelques cellules fibrocytaires et quelques rares images de noyaux nus à la chromatine très dessinée, parfois nucléolés mais sans critères dystrophiques formels puisqu'il s'agit de cellules altérées.



— microscopie optique ( 2 366 75, Dr. C. HERMIER). L'épiderme est épais dans son ensemble et présente une spongiose diffuse. Il est recouvert de squames parakératosiques. Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat cellulaire assez dense, à prédominance périvasculaire, qui ébauche une bande sous-épidermique et qui donne lieu à un fort épidermotropisme. Cet infiltrat, apparemment assez bigarré, est essentiellement constitué d'éléments mononucléés : lymphocytes, histiocytes, plasmocytes et cellules un peu plus volumineuses au cytoplasme éosinophile fréquemment en mitoses. Il n'a été vu que de très rares polynucléaires éosinophiles. Un infiltrat comparable est retrouvé à un moindre degré au niveau des capillaires du derme profond. En somme, malgré l'importance des lésions épidermiques, l'ensemble du prélèvement serait assez en faveur d'un mycosis fongoïde au début.

— microscopie électronique. Il s'agit d'un infiltrat essentiellement lymphocytaire, ne comportant que quelques histiocytes parfois macrophagiques. 90 % des éléments lymphocytaires ont l'aspect typique de cellules de Sézary.

#### **Bilan d'extension.**

— biopsie ganglionnaire (2419 75, Dr. C. HERMIER). Ganglion discrètement homogénéisé mais au sein duquel on observe cependant une relative persistance de l'architecture folliculaire. Ce ganglion est dans l'ensemble assez oedémateux, avec des sinus dilatés et un oedème assez considérable. La population cellulaire est essentiellement lymphoïde, et il n'a pas été vu de cellules réticulaires anormales. On observe, au niveau des sinus périphériques, d'assez nombreux plasmocytes. Il semble s'agir d'un ganglion simplement irritatif.

— myélogramme (HC 5242, Dr. O. GENTILHOMME) normal.

— lymphographie (Dr. J.F. BOURDIN) normale.

#### **Bilan immunologique.**

— dosage des immunoglobulines sériques. IgA : 198 mg %, IgG : 1065 mg %, IgM : 142 mg %, IgE : 3500 UI par ml.

— immunoélectrophorèse des protéines sériques normale.

— marqueurs de membrane des lymphocytes circulants : CFR-E : 57 %, CFR-EAC : 5 %, IF : 9 %

— tests cutanés d'hypersensibilité retardée. Tuberculine 50 U positive, Candidine 1/1000 négative, DNFB négatif.

— marqueurs immunologiques des cellules de l'infiltrat : CFR-E : 76 %, CFR-EAC : 5 %.





## EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Un premier traitement par badigeons de caryolysine avec induction de tolérance (méthode de Van Scott), après avoir induit une bonne rémission, est suivi d'une rechute en février 1976. Une photochimiothérapie entreprise en secteur hospitalier entraîne une amélioration très importante. A la sortie du malade, on assiste à une aggravation progressive de l'état cutané, sans doute imputable au rythme trop faible des séances (une par semaine). Le malade subit alors une électrothérapie corporelle totale (mai, juin 1976). Six semaines après la fin de l'irradiation, le résultat est jugé incomplet. Aussi, en août 1976, une corticothérapie locale est prescrite. En avril 1977, l'état du malade est stationnaire au point de vue cutané, mais une biopsie ganglionnaire (772 167, Dr. H. BASTIEN) montre un envahissement ganglionnaire par le mycosis fongoïde. De plus, 55 % des lymphocytes périphériques sont des cellules de Sézary. Le traitement du malade comporte alors l'association polychimiothérapie (adriamycine, oncovin, endoxan, corticoïdes) et photochimiothérapie. L'état clinique s'améliore très rapidement mais à l'arrêt de la corticothérapie, se produit un phénomène de rebond avec érythrodermie et température. La PUVA thérapie est stoppée, elle est reprise un mois plus tard, entraîne à nouveau un hyperthermie. On met alors le malade à l'oncovin (1 mg par semaine) associé à une très faible corticothérapie locale.

**EN CONCLUSION,** mycosis fongoïde à forme érythrodermique évoluant depuis 5 ans avec depuis au moins trois mois localisation ganglionnaire spécifique et présence de cellules de Sézary circulantes à un taux élevé (55 %).





## OBSERVATION N° 5. Dossier 5166. Service Pr. THIVOLET

M. G... André est âgé de 77 ans lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois dans le service du Pr. THIVOLET.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Elle débute deux ans plus tôt par des lésions érythémato-squameuses et prurigineuses des membres inférieurs et du tronc considérées cliniquement et histologiquement comme parapsoriasis en plaque. Depuis lors, les lésions se sont progressivement infiltrées, étendues ; dès le mois de mars 1977, sont apparus des éléments tumoraux.

### EXAMEN CLINIQUE (Juin 1977).

— sur un tégument érythémateux dans son ensemble avec intervalles de peau saine, on note :

1. de multiples lésions érythémato-squameuses infiltrées
2. une vingtaine de nodules.
3. trois tumeurs, la plus volumineuse (9 x 5 cm), localisée à l'épigastre, est ulcérée à son centre.

— légère kératodermie palmo-plantaire, trois ongles dystrophiques, ectropion de l'oeil gauche.

— nombreuses adénopathies spinales, jugulo-carotidiennes, sus-claviculaires ; les adénopathies axillaires et inguino-crurales sont très volumineuses.

— foie et rate non perçus.

### EXAMENS PARACLINIQUES (juin 1977)

#### Bilan standard :

— hémogramme, 11 à 17 % de Poly éosino, 30 % des lymphocytes sont des cellules de Sézary (environ 5 petites pour une grande).

— de plus, albuminurie et diabète gras.

#### Biopsie (30 juin 1977) :

— dermogramme (KC 3454, Dr. O. GENTILHOMME). Surtout cellules de Sézary, quelques éléments plus volumineux à chromatine parfois elle aussi incisurée.



— microscopie optique (2155 77, Dr. C. HERMIER). Epidermotropisme important ; de la jonction dermo-épidermique jusqu'au derme profond, infiltrat cellulaire en nappes très dense ; infiltrat polymorphe avec une nette prédominance d'éléments mononucléés de grande taille avec un gros noyau fortement nucléolé, comportant une chromatine en mottes et aux contours fréquemment tourmentés. En somme, aspect de mycosis fongoïde à forme tumorale.

#### Bilan d'extension :

- présence de cellules de Sézary à la ponction et sur l'apposition ganglionnaires
- biopsie ganglionnaire (Dr. C. HERMIER, 2155 77). Il existe d'une part des stigmates de réticulose lipo-mélanique, d'autre part des éléments cellulaires cytologiquement inquiétants qui permettent d'admettre l'atteinte spécifique du ganglion.
- myélogramme (Dr. O. GENTILHOMME, KC 3560). Quelques lymphocytes parmi lesquels quelques très rares images de cellules incisurées, mais qui sont peut-être en relation numérique avec l'hémogramme.

#### Bilan immunitaire :

- immunoglobulines sériques. IgA : 266 mg %, IgG : 1507 mg %, IgM : 89 mg %
- immunoélectrophorèses :
  1. sérique : normale
  2. urinaire : trouble net de perméabilité glomérulaire associé à quelques éléments tubulaires également nets, en particulier  $\beta$  2 micro et chaînes légères.
- test au latex positif au 1/160ème ; recherche d'auto-anticorps négative.
- immunocytologie

|      | CFR—E | XFR—EA | CFR—EAC | IF |
|------|-------|--------|---------|----|
| Sang | 42    | 42     | 7       | 2  |
| Peau | 76    | 23     | 4       | 2  |

— bilan d'immunité cellulaire : IDR (candidine, streptocoque, tétanos, diphtéria, tuberculine 10 et 50 U) négatives. DNCB négatif.

#### TRAITEMENT ET EVOLUTION.

Après trois séries d'injections associant oncovin et endoxan réalisées à huit jours d'intervalle, une photochimiothérapie a été entreprise. Après 15 séances d'UV, l'amélioration de l'état cutané est supérieure à 50 %, le prurit, qui auparavant troublait le sommeil du patient, est minime.





**EN CONCLUSION**, mycosis fongoïde au stade tumoral, avec localisation ganglionnaire spécifique et dissémination médullo-sanguine qui a brûlé les étapes et dont le pronostic est très réservé à court terme.



## **OBSERVATION N° 6. Dossier 1885. Service du Pr. THIVOLET**

M. M... Benoît, est âgé de 76 ans lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois à la clinique dermatologique de LYON.

### **HISTOIRE DE LA MALADIE.**

Ce malade, sans antécédents de nature allergique, est admis à l'hôpital pour bilan d'érythrodermie en janvier 1974. Il présente un prurit intense depuis quatre mois ; l'érythrodermie est apparue un mois plus tôt.

### **EXAMEN CLINIQUE.**

- érythrodermie sèche, généralisée et très prurigineuse.
- kératodermie palmo-plantaire.
- hépatomégalie à 2 T.D.D., rate non perçue.
- adénopathies axillaires et inguinales fermes, de volume modéré.

### **EXAMENS PARACLINIQUES.**

#### **Bilan standard :**

- vitesse de sédimentation : 10 % à la première heure.
- hémogramme. GB : 12 600, Poly Eosino : 34, Lympho : 35, 26 % des lymphocytes sont des cellules de Sézary.

#### **Biopsie cutanée (27.12.73) :**

- microscopie photonique (1969 73, Dr. C. HERMIER).

L'épiderme est régulièrement épaissi. Dans le derme superficiel, il existe un infiltrat très dense à tendance fortement épidermotrope, formant à l'intérieur de l'épiderme de véritables thèques. Cet infiltrat est composé essentiellement de grandes cellules à noyaux fortement chromatiques, encochés et parfois dentelés, et à cytoplasme éosinophile. Il existe également des plasmocytes et quelques polynucléaires éosinophiles. Cet infiltrat présente une limite inférieure assez nette. En conclusion, il s'agit d'un lymphome cutané épidermotrope. (mycosis fongoïde ou Sézary).



— microscopie électronique. L'infiltrat dermique est composé de cellules lymphoïdes ayant les caractères suivants : noyau cérébriforme présentant de multiples replis, séparés par de profondes incisures emplies de matériel cytoplasmique. Il existe une hétérochromatine abondante et un nucléole bien différencié. Le cytoplasme de ces cellules présente essentiellement des polyribosomes en rosettes et des mitochondries. Il est électroniquement dense. Il convient de souligner la rareté de l'ergastoplasme et l'existence, à la périphérie cellulaire, de nombreuses petites microvillosités. Ces cellules correspondent tout à fait à la description ultrastructurale des cellules de Sézary.

Myélogramme (GC 158, Dr. O. GENTILHOMME). Moelle riche dominée par une forte éosinophilie (40 à 45 %). Lignéshématopoïétiques bien représentées mais quelques cellules souches irritatives. Quelques lymphocytes plasmocytes sans infiltration évidente de cellules malignes.

#### Bilan immunologique :

— immunoglobulines sériques. IgA : 293 mg %, IgG : 940 mg %, IgM : 34 mg %.

— immunocytologie :

|      | E  | EA | EAC | IF | IgS (1) | anti T (2) |
|------|----|----|-----|----|---------|------------|
| Sang | 55 | 11 | 10  | 9  | NF      | NF         |
| Peau | 62 | 5  | 6   | 4  | 3       | 79         |

(1) en immunoperoxydase

(2) lymphocytes marqués par l'anti-T peroxydase.

La microscopie électronique n'a montré aucune cellule, ni dans le sang ni dans la peau, fixant le conjugué Fab-peroxydase.

Par contre, avec le conjugué anti-T peroxydase, la majorité des cellules marquées a, en ultrastructure, une morphologie typique de cellule de Sézary.

Réactions d'hypersensibilité cutanée retardée : IDR tuberculine 10 U et candidine 1/1000 négatives. Test au DNFB négatif.

#### EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Un premier traitement par dermocorticoïdes sera un échec. Un deuxième traitement par chlorambucil et prednisone per os sera un échec aussi. Un troisième traitement par Velbé et prednisone entraînera une amélioration seulement transitoire. Dès novembre 1974, apparaissent des éléments nodulaires au niveau des membres ; en mars 1975, ces éléments sont devenus véritablement tumoraux et se sont ulcérés. Le Velbé est alors remplacé par l'oncovin. Le malade décède à son domicile en juillet 1976.



**EN SOMME**, syndrome de Sézary typique dont l'issue fatale est survenue deux ans après l'apparition du prurit, 18 mois après la survenue de l'érythrodermie.



#### **OBSERVATION N° 7. Dossier 3488. Service du Pr. THIVOLET.**

Mme P... Tomasa est âgée de 73 ans lorsqu'elle est hospitalisée en septembre 1975 dans le service du Pr. THIVOLET.

#### **HISTOIRE DE LA MALADIE.**

La malade dit avoir présenté fréquemment des lésions urticariennes au niveau des mains, des coudes, des pieds et des genoux, l'hiver uniquement. En 1972, elle présente deux réactions cutanées allergiques d'origine médicamenteuse ; la première à la suite d'injections de nature indéterminée pour algies cervicales, la deuxième consécutive à une sérothérapie antitétanique pour plaie accidentelle du genou. L'année suivante, la malade note l'apparition d'une friabilité de ses ongles et d'un état kératosique et fissuraire de ses paumes de mains puis d'une érythrodermie. Son médecin lui prescrit alors 15 mg par jour de prednisone. La malade continuera ce traitement sans interruption jusqu'à son hospitalisation, deux ans plus tard, en septembre 1975.

#### **EXAMEN CLINIQUE :**

- érythrodermie de coloration orangée.
- kératodermie palmo-plantaire.
- chute des poils.
- lésions unguéales importantes avec aspect feuilleté.
- adénopathies fermes, sans périadénite des aires axillaires et inguinales.
- discrète splénomégalie.

#### **EXAMENS PARACLINIQUES.**

##### **Bilan standard :**

- vitesse de sédimentation : 5 % à la première heure.
- hémogramme. 3 890 000 GR, 19 200 GB, 33 % Poly Neutro, 60 % Lympho, 1 % Mono, 6 % Cellules de Sézary, Plaquettes 317 000.
- recherche de cryoglobulines négative.





— opacité latéro-trachéale droite apparaissant sur les tomographies du médiastin comme étant d'origine vasculaire.

#### **Biopsie cutanée :**

— microscopie optique (2116 75, Dr. C. HERMIER).

Fragment recouvert par un épiderme épais aux bourgeons inter-papillaires allongés comportant en surface une hyperkératose orthokératosique modérée. On observe, dans le derme superficiel essentiellement, mais aussi à un moindre degré dans le derme moyen, des infiltrats cellulaires assez denses, presque nodulaires, essentiellement périvasculaires, à très nette prédominance histiocytaire, au sein desquels on observe également quelques lymphocytes, et parfois des cellules assez volumineuses, d'allure réticulaire, aux noyaux irréguliers, encochés. Il existe quelques rares cellules de grande taille, au cytoplasme éosinophile et au noyau sombre dont une, assez superficielle, présente des phénomènes de caryoclasie. Il n'a pas été vu de polynucléaires éosinophiles. Cet infiltrat se retrouve parfois à un moindre degré dans le derme papillaire, mais il n'y a pas d'épidermotropisme. Il semble bien s'agir d'un lymphome cutané malin de classement difficile sur ce seul examen anatomopathologique.

— microscopie électronique (Pr. Ag. H. PERROT). Infiltrat dense dans les régions périvasculaires comportant :

1. une majorité de cellules de Sézary de taille variable mais ne dépassant pas 10 microns.
2. des histiocytes avec des prolongements protoplasmiques très longs assez souvent macrophagiques (vacuoles lipidiques)
3. quelques mastocytes en voie de dégranulation.

#### **Bilan d'extension :**

— biopsie ganglionnaire (2178 75, Pr. Ag. BRYON).

Ganglion homogénéisé par une hyperplasie de cellules de morphologie lymphocytaire. En immersion, les cellules présentent des encoches nucléaires multiples et de profondes incisures très caractéristiques de noyaux "circonvolutés" de type Sézary.

— lymphographie (Dr. CHASSARD). A droite les ganglions sont bien opacifiés et leur aspect est normal. Les ganglions pelviens gauches sont à peine visibles et les ganglions lombaires gauches ne sont pas hypertrophiés, mais mal remplis du fait des difficultés de l'injection de ce côté. En conclusion, lymphographie normale.

— biopsie médullaire (HH 659, Pr. Ag. BRYON). La biopsie de moelle de profondeur moyenne, montre en histologie une moelle de richesse moyenne, avec des populations cellulaires myéloïdes bien représentées. Il existe une réaction médullaire inflammatoire avec éosinophilie, plasmocytose irritative en îlots, hypersidérose macrophagique. Par contre, il n'a pas été observé sur ce prélèvement de nodule lymphocytaire correspondant à une localisation médullaire d'une hémopathie lymphoïde. En somme : moelle de richesse moyenne, avec réaction inflammatoire sans signe d'hémopathie.



**Bilan immunologique :**

— l'examen immunoélectrophorétique du sérum a montré une légère élévation des gamma A globulines.

— marquage des cellules circulantes : CFR—E : 15 %, CFR—EAC : 8 %, IF : 1 % (malade sous corticoïdes depuis 2 ans).

— l'extraction des cellules de l'infiltrat a eu un rendement trop faible pour permettre des typages.

— IDR à la tuberculine 10 U négative.

**EVOLUTION :**

Non connue, la malade ayant été perdue de vue.

**EN CONCLUSION :**

Syndrome de Sézary confirmé par l'étude ultrastructurale. Les données immunologiques chez cette malade sont sans valeur, la malade ayant pris des corticoïdes per os les deux années ayant précédé son hospitalisation.





## OBSERVATION N° 8. Dossier 671 76 . Service du Pr. REVOL

M. D... Aimé, 53 ans, magasinier est vu en consultation par le Pr. THIVOLET puis hospitalisé dans le service du Pr. REVOL en mai 1976.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

En mai 1975, le malade consulte son médecin pour un nodule sous-cutané de la tempe gauche. L'ablation en est pratiquée dans une clinique. L'examen anatomopathologique permet le diagnostic de lymphosarcome. En mars 1976, le malade est hospitalisé en service ORL pour otite séreuse bilatérale. La biopsie d'un ganglion rétro-auriculaire confirme le diagnostic fait un an plus tôt. En raison de lésions dermatologiques, le patient est vu en consultation par le Pr. THIVOLET qui affirme la spécificité des localisations cutanées et demande son hospitalisation en secteur hématologique.

### EXAMEN CLINIQUE :

— le malade présente une dizaine de nodules sous-cutanés allant du volume d'une noisette à celui d'une prune, localisés aux deux bras et à l'avant-bras droit. On note des ganglions inguinaux volumineux (taille d'une prune) ; des adénopathies sont perceptibles dans tous les territoires ganglionnaires y compris les aires rétro et sous angulo-maxillaires et prétragiques. On note enfin des localisations palpébrales supérieure et inférieure gauches et un lymphome conjonctival. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

— l'état général est bien conservé.

### EXAMENS PARACLINIQUES.

#### Bilan standard :

— vitesse de sédimentation : 12 % à la première heure.

— hémogramme : GR 4 400 000, GB : 7600, Poly neutro : 69, Poly Eosino : 6  
Lympho : 26, Mono : 2, plaquettes 145.000

— fer sérique : 75 microgrammes.

— recherches suivantes négatives : cellules de Sézary, cellules LE, anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde,

#### Biopsie cutanée (28.04.1976) :

— apposition (IC 2404, Dr. O. GENTILHOMME) : apposition très riche. Hyperplasie assez monomorphe avec des lymphocytes à chromatine peu condensée, mais sans caractère dystrophique marqué, avec de fréquentes mitoses évoquant plus un lymphosarcome peu dystrophique qu'une hémopathie lymphocytaire commune.





— microscopie photonique (1005 76, Dr. C. HERMIER). Fragment entièrement occupé par une prolifération cellulaire très monomorphe en nappes extrêmement denses, sans nécrose ni sclérose. Il s'agit dans l'ensemble de cellules de la lignée lymphoïde, un peu plus grandes que des lymphocytes, avec un noyau relativement clair, une chromatine fréquemment en mottes, un gros nucléole. Ce noyau est parfois irrégulier et il existe d'assez nombreuses mitoses. L'allure générale semble être celle d'un lymphosarcome.

— microscopie électronique (Pr. Ag. H. PERROT). : infiltrat très dense, essentiellement lymphocytaire. Les lymphocytes ont un nucléole et un noyau très encoché.

#### **Biopsie ganglionnaire (Pr. Ag. P.A. BRYON)**

Sur le prélèvement de ce volumineux ganglion, on observe, à l'examen microscopique, une homogénéisation due à une prolifération de cellules de la lignée lymphocytaire. Ces cellules sont de petite taille. Leur noyau est volumineux, encoché, nucléolé, avec une structure chromatinienne fine. Les mitoses sont très rares. La fibrose est peu développée, fine, diffuse. Les cellules observées ont un aspect histologique de petits lymphoblastes.

En conclusion, lymphome malin de type 2 à petits lymphoblastes.

#### **Bilan d'extension :**

— lymphographie (Dr. CHASSARD) : échec à droite. A gauche, quelques ganglions inguinaux, iliaques et lombaires inférieurs sont opacifiés. Ils sont totalement envahis par le lymphosarcome.

#### **Biopsie médullaire (JH 356. Pr. Ag. P.A. BRYON)**

La biopsie médullaire de profondeur moyenne montre, en histologie, une moelle hétérogène avec juxtaposition de zones hypoplasiques adipeuses et de zones plus riches en cellules myéloïdes. Il existe, en un point de la coupe, un volumineux îlot lymphoïde associé à des mastocytes et à une fibrose focale et correspondant à un envahissement nodulaire de la moelle par le lymphome. En somme, cette biopsie montre un envahissement médullaire.

— scintigraphie hépato splénique (Dr. DECHAVANNE).

Rate un peu hypertrophiée et homogène. Scintigraphie hépatique normale.

#### **Bilan immunologique :**

— électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales.

— immunoglobulines sériques IgA : 231 mg %, IgG : 946 mg %, IgM : 71 mg %  
IgE : 24 UI/ml.

— cellules non lymphocytaires en pourcentage par rapport à la totalité des cellules observées :



|          | Phagocytose | Po. End. | Naphtol AS-D<br>estérase |
|----------|-------------|----------|--------------------------|
| Sang     | 8           | 14       | 9                        |
| Ganglion | 1           | 1        | 0                        |
| Peau     | 1           | 2        | 1                        |

— taux des cellules formant des rosettes E, EA, ou EAC

|          | CFR—E | CFR—EA | CFR—EAC |
|----------|-------|--------|---------|
| Sang     | 63    | 20     | 9       |
| Ganglion | 19    | 22     | 47      |
| Peau     | 18    | 11     | 58      |

— pourcentage des cellules porteuses d'immunoglobulines de surface

|          | IF | IF Po | IF él. | IgM | IgD | IgG | Kappa | Lambda |
|----------|----|-------|--------|-----|-----|-----|-------|--------|
| Sang     | 5  | 4     | 1      | NF  | NF  | NF  | NF    | NF     |
| Ganglion | 52 | 51    | 50     | 48  | 46  | 1   | 0     | 55     |
| Peau     | 70 | 65    | 63     | 67  | 65  | 0   | 0     | 59     |

— réactions cutanées d'H.S.R. Tuberculine 10 U positive, candidine 1/1000 positive. Révélation DNFB négative.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

Jusqu'ici, le traitement a comporté 9 cures de CHVP (Adriamycine, VM 26, cyclophosphamide et prednisone) puis 8 cures d'entretien type CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone). En janvier 1977, à l'issue de la première polychimiothérapie, un nouveau bilan montrait la persistance d'adénopathies pathologiques axillaires droites et gauches et de l'envahissement médullaire. En juillet 1977, après la 7ème cure de la deuxième polychimiothérapie, on notait, comme seule anomalie clinique, la persistance d'une adénopathie axillaire droite de la taille d'une cerise.



**EN SOMME**, L.M.N.H. type 2 de la classification de BRYON et coll. (56) localisé d'emblée à la peau et à la moelle.



## **OBSERVATION N° 9. Dossier 1813. Service du Pr. THIVOLET**

M. T... Henri est âgé de 48 ans lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois en novembre 1973 dans le service du Pr. THIVOLET.

### **HISTOIRE DE LA MALADIE.**

Ce patient, sans antécédent notable, est hospitalisé à la demande de son médecin car, depuis trois mois, sont apparues des lésions cutanées du dos et du cuir chevelu. Le malade ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel ; les lésions ne sont pas prurigineuses ; l'état général est excellent.

### **EXAMEN CLINIQUE du malade à son entrée :**

— les lésions sont localisées essentiellement sur les omoplates, tout le long de la colonne vertébrale jusqu'au sillon interfessier exclu, sur le visage et en bordure du cuir chevelu. Il s'agit de nappes érythémateuses hétérogènes et de très nombreuses papules violacées qui, dans la région dorsale, atteignent un centimètre de diamètre et sont de coloration jaunâtre.

— l'examen montre par ailleurs des adénopathies latéro-cervicales basses, rétro-maxillaires, inguinales multiples et bilatérales, de volume moyen.

— le lobe gauche du foie est perçu. Il n'existe pas de splénomégalie.

### **EXAMENS PARACLINIQUES**

#### **Bilan standard (novembre 1973) :**

— vitesse de sédimentation : 5 % à la première heure.

— hémogramme : GR : 5 040 000, GB : 5 400, Poly neutro : 73.

Eosino : 1, Lympho : 17, Mono : 9, Plaquettes : 208 000.

#### **Biopsie cutanée (20 novembre 1973) :**

— microscopie photonique (1753 73, Dr. C. HERMIER)

Epiderme normal, mince bande de derme superficiel sain ; le reste du derme superficiel est rempli par un infiltrat nodulaire extrêmement dense et monomorphe, formé essentiellement d'éléments lymphocytaires dont les noyaux sont fréquemment anormaux et de quelques cellules





de plus grande taille (lymphoblastes ?) parfois en mitose. Ces infiltrats sont retrouvés dans le derme sous-jacent et ont une disposition nodulaire très dense autour des vaisseaux et des annexes. En conclusion, aspect typique de localisation cutanée de L.M.N.H.

— microscopie électronique :

L'infiltrat cutané apparaît dense, homogène et composé de cellules lymphoïdes, en général arrondies, d'une taille voisine de celle des lymphocytes circulants normaux. Les caractéristiques ultrastructurales des cellules sont les suivantes : le cytoplasme moyennement développé présente quelques mitochondries, des amas de polyribosomes, des granules denses. Le noyau de ces cellules est le plus souvent de forme ronde et profondément encoché. L'hétérochromatine est abondante à la périphérie du noyau sous forme de mottes. On note aussi l'existence d'une masse importante d'hétérochromatine associée au nucléole. Les caractères nucléaires de cette cellule en font une cellule atypique mais non blastique.

**Biopsie ganglionnaire (FH 543, Pr. Ag. BRYON)**

Le ganglion inguinal montre, en histologie, après inclusion en Epon :

- une homogénéisation avec disparition de l'architecture normale.
- une hyperplasie lymphoïde correspondant à des cellules lymphocytaires assez polymorphes et dystrophiques, avec une participation de cellules peu différenciées.
- une réticuline diminuée et limitée aux zones périvasculaires.

En somme, homogénéisation du ganglion par une variété d'hémopathie lymphocytaire assez dystrophique ne correspondant pas aux lymphoses chroniques typiques habituelles.

— myélogramme (FC 7856, Dr. RENDU).

80 % d'éléments lymphoïdes adultes de petite taille avec quelques éléments un peu plus jeunes au noyau souvent un peu irrégulier et encoché, à la limite de la malignité.

— Biopsie de moelle (FH 605, Pr. Ag. BRYON). Elle confirme bien la nature lymphocytaire assez différenciée de cette hémopathie.

— Scintigraphie hépatique (Dr. DECHAVANNE). Foie très hypertrophié et hétérogène dans son ensemble.

— Lymphographie simple (Dr. CHASSARD). Ganglions pelviens et lombaires supérieurs pathologiques. L'aspect est assez évocateur de lymphose ou de lymphosarcome.

**Bilan immunologique**

— immunoglobulines sériques (janvier 1977). IgA : 98 mg %, IgG : 723 mg %, IgM : 34 mg %, IgE : 35 UI/ml.



- en novembre 1973, électrophorèse des protéines normale .
- immunocytologie (Décembre 1974) :

|          | CFR—E | CFR—EAC | Fab-Po Ig Hb |
|----------|-------|---------|--------------|
| Sang     | 9     | 7       | 2            |
| Peau     | 11    | 3       | 1            |
| Ganglion | 5     | 6'      | 1            |

— réactions cutanées d'hypersensibilité retardée : IDR tuberculine 50 U positive, ID candidine 1/1000 positive, DNFB révélation négative.

#### EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Ce malade est d'abord traité par chloraminophène (fin novembre 1973 à avril 1974). Lorsqu'il est revu, en décembre 1974, il présente en plus une pleurésie et une ascite chyleuse ; l'état cutané, ganglionnaire est inchangé. Un traitement par oncovin, endoxan est mis en route. Le volume des ganglions diminue des trois quarts environ mais l'état cutané reste stationnaire. Aussi, en novembre 1975, une polychimiothérapie par C.I.C.S. (J1 Adriamycine et VM 26, J3 et J4 cyclophosphamide, J1 à J14 prednisone) est commencée. Dès la deuxième cure, on note une diminution des lésions cutanées. Leur disparition complète est constatée à la septième cure. En septembre 1976, à l'issue de la neuvième cure, le malade est indemne de toute lésion cutanée, mais il présente un épanchement pleural, une hépatomégalie (4 TDD), une ascite et des adénopathies cervicales et axillaires. En janvier 1977, un nouveau bilan est pratiqué : il montre un envahissement ganglionnaire persistant, un gros foie nodulaire en laparoscopie mais sans infiltration spécifique sur le fragment biopsié, enfin une immunité à médiation cellulaire conservée. Des cures d'entretien type VCP (vincristine, cyclophosphamide, prednisone) sont alors entreprises. Elles n'empêchent pas le malade de présenter de nouveau, en avril 1977, des localisations cutanées spécifiques. L'état du patient en août 1977 est toujours stationnaire.

**EN SOMME**, lymphome malin cutanéoganglionnaire d'emblée avec localisation médullaire initiale, de type T non épidermotrope, à malignité atténuée et à évolution chronique.





## OBSERVATION N° 10. Dossier 340 75. Service du Pr. REVOL

M. P..... René est âgé de 63 ans lorsqu'il est vu en consultation de dermatologie.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Ce cultivateur, sans antécédents particuliers, voit, semble-t-il, sa maladie débiter en 1972 par des adénopathies sus claviculaires. En août 1973, le diagnostic de L.M.N.H. est porté sur la biopsie d'un élément ganglionnaire. Il existe également un placard infiltré du dos s'étendant sur trois centimètres environ. Le malade subit alors une cobaltothérapie cervicale, axillaire bilatérale, épigastrique, iliaque droite ; les lésions cutanées soumises au même traitement disparaissent. Par la suite, il subit une monochimiothérapie par Velbé et une cure unique de MOPP. En septembre 1975, le malade est hospitalisé en service d'hématologie. C'est alors qu'il est vu en consultation dermatologique.

### EXAMEN CLINIQUE du malade en septembre 1975.

- au point de vue cutané, on note une plaque érythémateuse pré mammaire gauche très peu infiltrée, non prurigineuse.
- il n'existe aucune adénopathie périphérique palpable. Le foie n'est pas perçu, seule la rate est palpable.
- l'état général est excellent. Le malade n'accuse aucune symptomatologie fonctionnelle.

### EXAMENS PARACLINIQUES.

#### Bilan standard :

- vitesse de sédimentation : 20 % à la première heure.
- NF : GR 4 050 000, GB : 4 500, Poly Neutro : 69 % , Poly Eosino : 7 %  
Poly Baso : 1 % , Lympho : 12, Mono : 11, plaquettes : 110 000.
- fer sérique : 85 gamma % ml, fibrinogène : 3,35 g/l.

— les recherches de cellules LE, d'anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde sont négatives.

#### Biopsie cutanée :

— dermogramme (IC 1250, Dr. O. GENTILHOMME). Apposition assez riche avec une population essentiellement lymphoïde, mais polymorphe avec quelques cellules lymphocytaires et de plus nombreuses cellules souches dystrophiques comme il y en a sur le myélogramme.





— microscopie optique (2028 75, Dr. C. HERMIER).

L'épiderme est mince et le derme papillaire paraît normal. On observe sur toute l'épaisseur du derme sous-jacent jusqu'à la limite inférieure du prélèvement, des infiltrats cellulaires très denses, nodulaires, d'allure tumorale, tantôt périannexiels, tantôt périvasculaires. Pour le Pr. Ag. BRYON : "cet infiltrat est constitué par une majorité de petites cellules lymphoïdes à noyau encoché (centrocytes), par de grandes cellules nucléolées de type grands lymphoblastes (centroblastes). L'envahissement cutané est donc analogue à l'envahissement médullaire et correspond au type 3 de notre classification (Mélange de petites et grandes cellules)".

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT) : infiltrat essentiellement lymphocytaire. Les lymphocytes très dystrophiques avec noyau dense aux électrons, volumineux, avec hétérochromatine très grimaçante et abondante, et rapport nucléo-cytoplasmique très élevé sont les plus nombreux. Les autres lymphocytes, de taille supérieure sont des cellules à grand noyau arrondi, avec peu d'hétérochromatine, d'aspect blastique. A noter enfin que capillaires et veinules présentent une membrane basale feuilletée.

#### Bilan d'extension

— lymphographie (Dr. CHASSARD). Les ganglions pelviens sont normaux des deux côtés. Les ganglions lombo-aortiques sont dans l'ensemble assez mal opacifiés et souvent déchiquetés. Il s'agit probablement de ganglions qui étaient pathologiques et qui ont cet aspect en raison de l'irradiation pratiquée à leur niveau.

— apposition médullaire (HC 4383, Dr. O. GENTILHOMME). Petit contingent hématoïétique derrière une infiltration de 50 % environ de cellules souches lymphoïdes au noyau très dystrophique avec un cytoplasme très nettement basophile. A côté 20 à 30 % de lymphocytes avec d'assez nombreuses cytoclasies.

— Biopsie de moelle (Pr. Ag. BRYON). La moelle est massivement envahie par une nappe de cellules blastiques intriquées avec une hyperplasie de fibres réticuliniques. Les cellules sont nucléolées et encochées et correspondent à de "grands lymphoblastes" : sarcome type 3.

— scintigraphie hépatosplénique (Dr. D. VILLE).

Scintigraphie splénique : surfaces scintigraphiques à la limite supérieure de la normale, homogènes dans leur ensemble.

Scintigraphie hépatique : foie de taille normale, hétérogène dans son ensemble, sans lacune.

#### Bilan immunologique :

— immunoglobulines sériques. IgA : 126 mg % ml, IgG : 906, IgM : 89.

— marqueurs immunologiques des lymphocytes circulants : CFR—E : 29 %  
CFR—EAC : 9 %, IF : 2 %

— immunocytologie des cellules de l'infiltrat. 15 millions de cellules ont été extraites :  
CFR—E : 53 %, CFR—EA : 19 %, CFR—EAC : 7 %, IF : 1 %.



## EVOLUTION ET TRAITEMENT :

Entre octobre 1975 et juin 1976, le malade reçoit 8 cures de CICS. A l'issue de ce traitement, l'examen clinique montre l'absence d'adénopathies périphériques, un nouveau myélogramme l'absence d'éléments pathologiques. Par contre, la lésion érythémateuse sous-mammaire gauche n'a rétrocedé qu'en partie. On en pratique l'exérèse. L'examen histologique (501 76) montre la persistance d'infiltrats cellulaires nodulaires périannexiels. Ceux-ci sont moins denses et apparaissent plus polymorphes qu'auparavant.

De Juillet 1976 à avril 1977, à titre de traitement de consolidation, le malade reçoit 8 cures de VCP (J1 : oncovin 2 mg, J2 à J5 : endoxan 500 mg et solumedrol 80 mg). A l'issue de cette nouvelle thérapeutique, le malade est toujours en rémission complète.

**EN CONCLUSION :** L.M.N.H. type 3, stade IV (localisations cutanée et médullaire prouvées, hépatosplénique probable). La localisation cutanée dorsale s'est montrée sensible à la radiothérapie ; celle thoracique antérieure s'est révélée peu sensible à la polychimiothérapie.



## OBSERVATION N° 11. Dossier 13 885. Service du Pr. VIALA.

Mme G..., Colette, est âgée de 45 ans lorsqu'elle est vue en consultation le 30 janvier 1976.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

Le 2 janvier 1976, cette femme, sans antécédent personnel notable, présente une thrombophlébite superficielle de la cuisse gauche, accompagnée d'une adénopathie inguinale gauche dont la taille est supérieure à celle d'un œuf de pigeon. Le 10 janvier 1976, l'exérèse en est pratiquée, en même temps qu'une ligature de la saphène. L'examen anatomopathologique du ganglion montre qu'il s'agit d'un lymphosarcome lymphoblastique. Quelques jours plus tard, apparaissent des lésions cutanées qui augmenteront rapidement de volume jusqu'à l'hospitalisation de la malade dans le service du Pr. VIALA le 29 janvier 1976.

### EXAMEN CLINIQUE lors de la consultation le 30 janvier 1976.

— du point de vue dermatologique on note :

1 sur la face antérieure de la jambe droite une tuméfaction rouge violacée, bombant sur le tégument avoisinant, de forme ovale et mesurant 8 cm sur 4 cm.



2. à la face interne de la cheville gauche, une plaque infiltrée, de 8 cm sur 8 formée par la confluence de plusieurs nodules.

3. deux nodules palpébraux inférieurs gauches et une tuméfaction de la conjonctive bulbaire homolatérale.

4. enfin, une tuméfaction parotidienne gauche, datant de six ans aux dires de la malade, sans modification du tégument la recouvrant.

— on note, par ailleurs, que la malade se plaint de troubles paresthésiques du pied gauche et de dysphonie (l'examen ORL sera normal). Elle présente une légère anorexie. Il n'existe ni hépato, ni splénomégalie. Les aires ganglionnaires périphériques sont libres.

## EXAMENS PARACLINIQUES.

### Bilan standard :

— vitesse de sédimentation : 24 % à la première heure.

— hémogramme : GR ; 4 200 000, GB : 5 300. Poly Neutro : 77, Poly Eosino : 4 Lympho : 11 + 3, Mono : 5, plaquettes : 242 000.

— gamma-glutamyl-transpeptidase : 340 mU/ml (N : 4 à 18), SGPT : 80 mU/ml (N : inférieure à 23), phosphatases alcalines : 310 mU/ml, 5'nucléotidase : 28 mU/ml (N : inférieure à 17).

— immunoélectrophorèse des protéines normale, radiographie pulmonaire normale.

### Biopsie cutanée : (30 janvier 1976)

— dermogramme (IC 587, Dr. O. GENTILHOMME) : apposition très riche et composée essentiellement de lymphoblastes sarcomateux avec des mitoses assez fréquentes.

— microscopie optique (235.76, Dr. C. HERMIER) : l'épiderme et le derme papillaire sont normaux. L'ensemble du derme sous-jacent et de l'hypoderme est occupé par une prolifération cellulaire assez monomorphe, faite d'éléments aux noyaux volumineux et au cytoplasme discrètement visible. Il existe des caractères de malignité à la fois cytologiques (nombreuses mitoses) et architecturaux (invasion des filets nerveux). Il s'agit donc bien d'une localisation cutanée de L.M.N.H.

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT). Il s'agit de grandes cellules à noyau arrondi avec très peu d'hétérochromatine, un grand nucléole bien visible, un cytoplasme pauvre en organites en dehors de très nombreux polyribosomes. Il s'agit donc d'un lymphome lymphoblastique.





— Biopsie ganglionnaire (Dr. BRETIN) : l'aspect histologique de ce ganglion inguinal est celui d'un lymphosarcome lymphoblastique. Le ganglion lymphatique homogénéisé est détruit par une prolifération dense de lymphoblastes. Ces éléments sont munis d'un cytoplasme étroit très basophile, disposé en collerette autour d'un petit noyau à la chromatine dense. Ils infiltrent en de nombreux points la capsule périphérique. Les mitoses et les monstruosité sont assez fréquentes. Cette tumeur peut encore être dénommée lymphome malin à grosses cellules à noyau encoché.

#### Bilan d'extension :

— lymphographie (Dr. CHASSARD) : échec à droite. Les ganglions pelviens gauches sont pathologiques ainsi que les ganglions lombaires du même côté. Les ganglions lombaires supérieurs gauches sont suspects. Les ganglions lombaires droits sont normaux.

— biopsie médullaire (JH 90, Pr. Ag. BRYON) : moëlle de richesse et d'architecture normales. Aucun signe d'envahissement.

— scintigraphie hépato-splénique (Dr. DECHAVANNE). Les surfaces scintigraphiques sont de dimensions normales mais hétérogènes dans leur ensemble.

#### — Bilan immunologique :

— électrophorèse des protéines sanguines normale, immunoélectrophorèses des protéines sanguines et urinaires normales.

— immunoglobulines sériques : IgA : 191 mg %, IgG : 1191 mg %, IgM ; 128 mg %

— immunocytologie :

|      | CFR—E | CFR—EA | CFR—EAC | IF |
|------|-------|--------|---------|----|
| Sang | 32    | 8      | 10      | 9  |
| Peau | 9     | 10     | < 1     | 0  |

— réactions cutanées d'hypersensibilité retardée : tuberculine, candidine et DNFB, toutes négatives.

### EVOLUTION ET TRAITEMENT

La patiente est traitée par des cures de CICS. Dès la fin de la première cure, on note une disparition complète des signes cutanés. Après la cinquième cure (mai 1976) la malade fait une récurrence neuro-méningée. Elle subit alors en plus de sa chimiothérapie une irradiation encéphalique. Par la suite, surviennent des localisations osseuses et d'autres localisations neurologiques. La malade décède en août 1976.



**EN SOMME**, L.M.N.H. de type 3 avec localisation cutanée précoce et dissémination neuro-méningée et osseuse tardive, d'évolution fatale en huit mois.



## **OBSERVATION N° 12. Dossier 3810. Service du Pr. COLOMB**

Mme B... Claudia est âgée de 77 ans lorsqu'elle est hospitalisée pour la première fois dans le service de dermatologie du Pr. COLOMB.

### **HISTOIRE DE LA MALADIE**

Dans les antécédents de cette malade on note essentiellement deux ans plus tôt une hémorragie intestinale attribuée à une colite diverticulaire. Depuis deux mois, sont apparus des nodules de la face interne de la cuisse droite associés à des lésions érythémateuses de la face interne de la cheville droite. Ces lésions cutanées sont apparues sur une jambe qui présentait un oedème depuis de nombreuses années, sans qu'on ne retrouve d'antécédents veineux nets

### **EXAMEN CLINIQUE (mars 1976)**

Sur le plan dermatologique, on note essentiellement trois types de lésions :

1. au tiers moyen de la face interne de la jambe, un gros nodule profondément enchassé dans le derme profond, saillant de la taille d'une noix. Ce nodule très dur est de couleur violacée.
2. un peu plus bas, environ quatre travers de doigt, et sur la face interne du genou, un placard légèrement plus gros mais nettement moins saillant, infiltré également dans le derme qui évoque plus l'aspect d'une hématodermie.
3. sur la face interne du pied et de la cheville, plusieurs éléments infiltrés plus ou moins coalescents de la taille chacun d'une noisette.

Le reste de l'examen est négatif. Il n'existe en particulier ni adénopathie périphérique, ni hépato ni splénomégalie.

### **EXAMENS PARACLINIQUES (mars 1976)**

#### **Bilan standard**

— vitesse de sédimentation : 55 mn à la première heure.



— hémogramme. GR : 3 820 000. GR : 4 800, Poly Neutro 65, Poly Eosino 1 Lympho 29, Mono 5.

— phosphatases alcalines et fer sérique normaux.

**Biopsie cutanée :**

— microscopie optique (764 76, Pr. D. COLOMB). Sur les 2 premiers fragments, le derme superficiel est respecté, les dermes moyen et profond sont massivement infiltrés par des cellules rondes mononucléées présentant de nombreuses anomalies cellulaires, monstruosité nucléaires et mitoses qui évoquent immédiatement une hémato dermie. Le troisième fragment qui correspond à une lésion tumorale, montre un infiltrat encore plus dense par le même type de cellules présentant les mêmes anomalies cytologiques et qui envahit le derme superficiel. Par ailleurs, au sein de l'infiltrat cellulaire, on trouve de nombreux capillaires dilatés et de nombreuses suffusions hémorragiques de globules rouges qui expliquent l'aspect clinique violacé. En conclusion : le diagnostic d'hémato dermie est certain. On porte le diagnostic de réticulose histiomonocytaire.

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT). L'infiltrat dermique est composé de cellules volumineuses. Le noyau n'est pas encoché, très pauvre en hétérochromatine, le nucléole très volumineux, granuleux, large, non arrondi. Le cytoplasme est abondant, présente de nombreuses mitochondries. On note enfin l'absence de réticulum endoplasmique.

**Bilan d'extension :**

— lymphographie radio-active (Dr. CHASSARD). Les ganglions pelviens et lombos-aortiques sont normaux des deux côtés.

— myélogramme : pas d'anomalie au niveau des cellules hématopoïétiques

**Bilan immunologique :**

— électrophorèse des protéines normale

— marquage des lymphocytes sanguins : CFR—E : 51 %, CFR—EA : 21 %, CFR—EAC : 11 %, IF à 4° C : 13 %, IF élution : 10 %

— au niveau de la peau, l'extraction a eu un rendement excellent (10 millions de cellules par ml). CFR—E : 6 %, CFR—EA : 12 %, CFR—EAC : 3 %, phagocytose du latex : 20 % IF à 4° C : 75 %, IF élution : 70 %

— immunité cellulaire. Cuti : ++, candidine 1/1000 : ++, divasta négatif.





## EVOLUTION ET TRAITEMENT

La malade est traitée par radiothérapie seule (1000 R sous 200 kilos par champ). En juin 1976, c'est à dire un mois après la fin de l'irradiation, réapparition des nodules à la cuisse et à la jambe et apparition d'adénopathies inguinales. Un traitement associant radiothérapie et chimiothérapie (velbé, endoxan) entraîne rapidement une leucopénie obligeant à l'interrompre. En août, diffusion du processus cutané sur l'abdomen, le thorax et les bras. La patiente est alors traitée par bléomycine et corticoïdes. Ce traitement n'empêche pas la diffusion du processus lymphomateux à la moelle hématopoïétique, aux os (fémurs, tibias), au médiastin et l'évolution vers la cachexie. La malade décède le 19 septembre, soit neuf mois après l'apparition de la première localisation cutanée.

**EN CONCLUSION**, lymphome cutané malin non épidermotrope de type 4 sur le plan cytologique et B sur le plan immunologique, d'évolution rapidement fatale avec localisations ganglionnaires puis médullaire, osseuses et médiastinales.



## OBSERVATION N° 13. Dossier 539 76. Service du Pr. REVOL

La soeur B..., Agnès est âgée de 62 ans lorsqu'elle est hospitalisée en service d'hématologie en janvier 1976.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

La malade voit apparaître en 1974 un ganglion cervical droit, en novembre 1975 un ganglion axillaire gauche puis un oedème volumineux du membre inférieur gauche. En raison de douleurs abdominales diffuses, cette malade consulte enfin un médecin. Celui-ci l'adresse au Pr. REVOL qui décide son hospitalisation.

### EXAMEN CLINIQUE (janvier 1976)

— la malade présente des adénopathies diffuses cervicales, sus-claviculaires, axillaires et inguinales bilatérales, plus volumineuses à gauche qu'à droite. Le foie est perçu à deux travers de doigt.

— de volumineuses masses ganglionnaires sont perçues dans la région sous-costale gauche.

— il existe un volumineux oedème de tout le membre inférieur gauche par compression.



## EXAMENS PARACLINIQUES en janvier 1976

### Bilan standard :

- vitesse de sédimentation : 45 % à la première heure.
- hémogramme : GR : 4 110 000, GB : 9 200 , Poly Neutro : 54, Poly Eosino : 1, Lympho : 37, Mono : 8, plaquettes : 153 000.
- radio pulmonaire normale.

### Bilan du lymphome :

— biopsie ganglionnaire (JH 70, Pr. Ag. BRYON). Le ganglion inguinal montre une infiltration diffuse par des cellules dont la morphologie est tantôt celle des lymphoblastes tantôt celle d'immunoblastes. La basophilie des cytoplasmes et la fréquence des pycnoses nucléaires sont également en faveur d'un immunoblastosarcome. Volume nucléaire moyen : 208 microns-cube. En somme, cette biopsie est en faveur d'un immunoblastosarcome de type 4 greffé sur une hémopathie lymphoïde (peut-être à cellules circonvolutées de type T ?).

— myélogramme (IC 345, Dr. O. GENTILHOMME). Moelle riche fortement dominée par plus de 80 % de cellules lymphocytaires à chromatine condensée mais très circonvolutive. A côté petit contingent hématopoïétique des trois lignées. Tableau de syndrome lymphoprolifératif d'apparition chronique mais atypique peut-être à cellules T.

— lymphographie : énorme envahissement des ganglions pelviens et lombo-aortiques des deux côtés par un processus qui évoque la lymphose.

— scintigraphies :

1. hépatique : foie hypertrophié et un peu hétérogène dans son ensemble sans lacune.
2. splénique normale.

— biopsie hépatique (EHG 606, Dr. F. BERGER). Il existe de très nombreux infiltrats nodulaires de cellules de la lignée lymphocytaire qui ont le plus souvent un aspect histologique particulier : les noyaux de la plupart des cellules ont en effet des contours très irréguliers, crénelés (aspect circonvoluté). On n'observe pas d'autre anomalie histologique notable au niveau du parenchyme hépatique.

### Bilan immunologique :

- immunoélectrophorèse des protéines d'aspect normal.
- IgA : 67, IgG : 830, IgM : 10 (mg % ml).
- marqueurs immunologiques des cellules mononucléées sanguines : CFR—E : 53 %  
sérum anti T : 70 %, IF : 21 %, (IgM : 10, IgG : 7, IgA : 3).



## EVOLUTION ET TRAITEMENT

La malade reçoit jusqu'en août huit cures de CICS. La rémission n'étant alors qu'incomplète, elle subit alors une irradiation à 4000 R. sur la moitié inférieure de l'abdomen. A partir de novembre une nouvelle chimiothérapie est instituée associant CCNU, endoxan, bléomycine oncovin. La malade décède le 2 décembre 1976 dans un tableau d'aplasie médullaire. Trois semaines avant, est apparue une lésion cutanée rouge brunâtre, nodulaire inguinale gauche :

### Biopsie cutanée (17.11.1976) :

— dermogramme (IC 5921, dr. O. GENTILHOMME) : quelques îlots de cellules souches dystrophiques, "immunoblastiques".

— microscopie photonique (2805 76, Dr. C. HERMIER et JH 70, Pr. Ag. BRYON). Prélèvement comportant un épiderme de structure sensiblement normale, et un derme papillaire extrêmement oedémateux, mais en grande partie respecté. Le tissu conjonctif sous-jacent, depuis le derme superficiel jusqu'à la limite inférieure du prélèvement est occupé par une nappe de grandes cellules blastiques au noyau volumineux, nucléolé, avec nombreuses mitoses.

### Caryométrie :

Volume nucléaire moyen : 205 microns-cube (avec un coefficient de variation de 0,35 %). L'aspect est bien celui d'un envahissement de la peau par un sarcome immunoblastique à grandes cellules.

## EN CONCLUSION, sarcome polymorphe associant sur le plan histologique :

— un aspect de lymphome lymphoblastique au niveau des ganglions cervicaux et de la moelle,

— un aspect de lymphome immunoblastique type 4 sur les ganglions de la biopsie inguinale et le nodule de la biopsie cutanée.



## OBSERVATION N° 14. Dossier 534 76. Service du Pr. REVOL.

Mme C... Alice, 59 ans, femme de ménage, est admise dans le service du Pr. REVOL en décembre 1975.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

En septembre 1975, la malade consulte pour une sciatgie droite. A l'examen, on découvre des masses cervicales bilatérales très dures. La biopsie de l'une d'entre elles conduit au diagnostic de lymphome malin non hodgkinien type 3 ou 4. A noter en novembre 1974 une opération pour goître secondairement toxique.





## EXAMEN CLINIQUE.

Lors de l'admission de la malade en hématologie, l'examen clinique révèle :

- une lésion cutanée unique, papulo-nodulaire, en pastille, de 1 cm de diamètre, couleur lie de vin, localisée à l'épigastre.
- des adénopathies cervicales bilatérales, de la taille d'une noix à celle d'une mandarine, fixées ; des adénopathies rétrocrurales droites et gauches ; d'énormes masses pelviennes droites ; une paralysie crurale droite enfin, avec augmentation de volume de la cuisse.

## EXAMENS PARACLINIQUES (décembre 1975) :

### Bilan standard :

- vitesse de sédimentation
- hémogramme 3 980 000 GR, 9 800 GB, 81 Poly Neutro, 2 Poly Baso, 5 lympho, 11 mono, 1 érythrobl orthochr., 1 métamyélo, 432 000 plaquettes.
- phosphatases alcalines 560 mUI par ml (N jusqu'à 300).
- radiographie pulmonaire normale.

### Biopsie cutanée : (22.12.1975) :

- dermogramme (HC 6229, Dr. O. GENTILHOMME). Apposition assez riche : prolifération monomorphe de cellules souches lymphoïdes sarcomateuses à la chromatine parfois très dystrophique.
- microscopie photonique (2 911 75, Dr. C. HERMIER). L'épiderme un peu mince présente une structure normale, de même que le derme papillaire. Par contre l'on observe dans le derme moyen et le derme profond, jusqu'à la limite inférieure du prélèvement, des infiltrats cellulaires assez denses, tantôt à topographie nodulaire périvasculaire, tantôt en petits amas ou en file indienne, dispersés entre les faisceaux collagènes. L'aspect cytologique est le même partout (Pr. Ag. BRYON) : il s'agit de cellules sarcomateuses de type "grands lymphoblastes". L'importance du nucléole est en faveur de cellules immunoblastiques. On aurait tendance à parler sur cette lésion histologique d'immunoblastosarcome (type histologique 4 de notre classification).
- microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT). Infiltrat moyen composé de :
  - . cellules monomacrophagiques très altérées (disparition du cytoplasme) au noyau pycnotique et très contourné,
  - . au sein de cet infiltrat, on note la présence de cellules arrondies de grande taille, de type blastique : noyau arrondi sans hétérochromatine, gros nucléoles, cytoplasme relativement développé, nombreuses mitochondries, éléments d'ergastoplasme, polyribosomes libres. Description en faveur d'une nature lymphoblastique.



### Bilan d'extension :

— myélogramme (HC 6158, Dr. TREILLE) : faible contingent lymphoïde sans atypies. On ne voit pas de cellules suspectes.

— biopsie médullaire (HH 835, Pr. Ag. BRYON). En somme, biopsie de profondeur moyenne sans signe d'envahissement.

— ponction ganglionnaire (HC 6159, Dr. TREILLE). Les éléments sont presque tous réduits à leur noyau, On peut cependant affirmer le caractère très dystrophique de la majorité de ces noyaux et leur nature sarcomateuse.

— biopsie ganglionnaire (HH 835, Pr. Ag. BRYON). Homogénéisation du ganglion par une population de grandes cellules blastiques fréquemment en mitoses, avec nucléoles volumineux (diamètre moyen nucléaire 7,7 microns) homogènes. Il s'agit d'un lymphosarcome type 3 ou 4 (difficile à séparer en l'absence de Giemsa).

— scintigraphie hépato-splénique (Dr. DECHAVANNE). Foie hypertrophié et très hétérogène dans son ensemble, sans lacune. Scintigraphie splénique normale.

### Bilan immunologique :

— concentration en mg pour 100 ml des immunoglobulines sériques : IgA : 273, IgG : 793, IgM : 218.

— aspect normal de l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines.

— marqueurs de membrane des cellules mononucléées circulantes : CFR-E : 19 %  
CFR-EA : 1 %, CFR-EAC : 17 %, IF : 19 %

### EVOLUTION ET TRAITEMENT.

5 cures de CHVP s'accompagnent d'une diminution de volume des ganglions cervicaux, mais les masses abdominales ne sont pas influencées par ce traitement. Aussi, en avril 1976, une cure de COPP remplace le CHVP et une radiothérapie est pratiquée sur l'aîne droite. La malade présente de nouvelles manifestations spécifiques : douleurs osseuses (scintigraphie positive) et méningite (éléments sarcomateux à la PL). L'exitus survient le 5 mai 1976.

EN SOMME, L.M.N.H. de type histologique 4, stade IV (localisations cutanée et hépatique) ayant évolué fatalement en 9 mois avec apparition de localisations osseuses et méningée.





## OBSERVATION N° 15. Dossier 8936. Service du Pr. BRETTE.

M. B.... Lucien, 70 ans, est admis dans le service du Pr. BRETTE fin juillet 1976.

## HISTOIRE DE LA MALADIE.

Cet homme, retraité, sans antécédent particulier, constate en avril 1976 l'apparition d'une nodosité rouge-violacé, non douloureuse à la face antéro-interne de la cuisse droite. Le médecin qu'il consulte découvre en outre des ganglions inguinaux et axillaires hypertrophiés. Les biopsies cutanée et ganglionnaire pratiquées alors font conclure à un "lymphome diffus non sclérosant à cellules centro-folliculaires". Le malade est alors traité par deux cures de C.I.C.S. Ces deux séquences de polychimiothérapie entraînent une diminution de volume des ganglions, mais sont un échec sur le plan dermatologique puisque le malade voit apparaître de nouvelles lésions cutanées. M.B... est alors hospitalisé dans le service du Pr. BRETTE.

## EXAMEN CLINIQUE :

— il existe sur tout le tégument, extrémité céphalique mise à part, des lésions érythémateuses et infiltrées tantôt annulaires, tantôt franchement saillantes. Les lésions les plus anciennes correspondent à des nodules ronds ou ovalaires, nettement saillants, de couleur violacée. Certains d'entre eux sont nécrotiques en leur centre.

— plusieurs ganglions inguinaux bilatéraux, de 1 à 3 cm de diamètre s'étendant de chaque côté sur 8 cm environ. Un ganglion axillaire de chaque côté du diamètre d'une olive. Les autres aires ganglionnaires sont libres. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

— depuis le début de sa maladie, le malade est anorexique et accuse une perte de poids de 5 kilos.

## EXAMENS PARACLINQUES (juillet 1976)

## Bilan standard :

- vitesse de sédimentation : 15 %
- hémogramme : GR : 4 600 000, GB : 7 800, Poly : 85, plaquettes : 224 000
- fer sérique : 169 microgrammes.
- radiographie pulmonaire normale.
- absence de cellules de Sézary circulantes, facteur rhumatoïde négatif.

## Biopsie cutanée (20.7.1976) :

— dermogramme (IC 3851, Dr. O. GENTILHOMME). Le frottis est totalement infiltré de cellules leucoblastiques nettement basophiles et parfois finement granuleuses qui évoquent avant tout des monoblastes.





— anatomopathologie (1815 76, Dr. C. HERMIER). Epiderme normal, derme papillaire respecté. On observe dans le tissu conjonctif sous-jacent un infiltrat cellulaire extrêmement dense, disposé en bandes sous-épidermiques dans le derme superficiel et moyen d'allure plus nodulaire en profondeur, avec une topographie volontiers péri-annexielle. Certains éléments se dispersent en file indienne entre les faisceaux collagènes. Les zones superficielles de l'hypo-derme sont également le siège d'infiltrats cellulaires en nappes, très denses. Au point de vue cytologique, il s'agit d'infiltrats monomorphes constitués d'éléments cellulaires de grande taille, mononucléés, aux noyaux volumineux, irréguliers, parfois encochés. Il existe d'abondantes mitoses et on observe de nombreux éléments cellulaires pycnotiques. Il s'agit certainement d'une hémato-dermie, d'allure sarcomateuse avec des éléments cellulaires dans l'ensemble jeunes.

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT). Cellules volumineuses ayant parfois l'aspect grossier d'histiocytes :

- noyau clair avec nucléoles,
- protoplasme large avec polysomes, réticulum endoplasmique parfois développé. Dans certaines cellules nombreuses granulations denses.

**Bilan d'extension :**

- myélogramme (B. LAURIN, IC 3791). Il existe un petit contingent lymphoïde (4 à 6 %) fait d'éléments de morphologie banale. A noter enfin une discrète plasmocytose.
- lymphographie pathologique au niveau des ganglions inguinaux, iliaques et lombo-aortiques. Ces ganglions sont volumineux, lacunaires, manifestement sarcomateux.
- biopsie hépatique (AU 5206, Pr. FEROLDI). Il n'existe aucun aspect permettant d'évoquer un lymphome.

**Bilan immunologique :**

- immunoglobulines sériques : IgA : 341 mg %, IgG : 636 mg %, IgM : 77 mg %.
- marqueurs enzymo-cytochimiques et immunocytologiques

|      | Phag. | Po. end. | CFR-E | CFR-EA | CFR-EAC | IF |
|------|-------|----------|-------|--------|---------|----|
| Sang | NF    | 23       | 39    | 22     | 12      | 0  |
| Peau | 0     | 5        | 25    | 14     | 13      | 0  |



— réactions d'hypersensibilité cutanée retardée. Tuberculine 50 U négative, candidine 1/1000 négative, révélation DNFB négative.

## EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Après une première cure de MOPP plus bléomycine, on constate l'effacement des lésions cutanées. Celles-ci réapparaissent huit jours avant la deuxième cure. Les lésions cutanées récidivent dès la fin de la cure de polychimiothérapie. A la troisième cure, on constate, outre l'extension et l'augmentation de volume des lésions cutanéoganglionnaires, un envahissement médullaire (80 %) et sanguin (22 %) par des cellules blastiques estérases spécifiques positives avec inhibition par le fluorure de sodium. Le malade décède courant septembre dans un tableau d'insuffisance rénale et d'aplasie médullaire.

**EN SOMME**, lymphome malin de type 5 d'emblée cutanéoganglionnaire avec, à la fin d'une évolution rapidement fatale, dissémination médullo-sanguine de cellules monoblastiques.



## OBSERVATION N° 16. Dossier n° 2700. Service du Pr. COLOMB.

Mme G... Marguerite est âgée de 58 ans lorsqu'elle est admise, pour la première fois, dans le service du Pr. COLOMB, le 16 juillet 1973.

## HISTOIRE DE LA MALADIE.

Cette malade présente, depuis plus de vingt-cinq ans, des ulcères de jambe récidivants d'origine veineuse. De 1973 à 1976, la malade présente, chaque année, une poussée de nodules cutanés des membres inférieurs (juillet 1973 - novembre 1974 - juin 1975 - mai 1976). A chaque poussée, le nombre de nodules varie entre 1 et 4 ; ces nodules disparaissent rapidement (1 à 4 semaines) spontanément ou sous l'influence du traitement (Endoxan).

## EXAMEN CLINIQUE (juin 1976)

La malade présente deux nodules de la jambe droite, distants de 3 centimètres l'un de l'autre, l'un de la taille d'une grosse noix, l'autre un peu plus petit.

L'examen clinique (comme lors des trois précédentes hospitalisations) est entièrement négatif. En particulier, il n'existe ni adénomégalie, ni hépato-splénomégalie.



EXAMENS PARA-CLINIQUES.

Biopsie d'un nodule cutané (juin 1976)

— microscopie optique (1369.76, Pr. D. COLOMB). En surface, il existe un oedème important du derme superficiel qui forme de véritables petites vésicules sous-épidermiques avec même un état de spongieuse de l'épiderme sus-jacent. En dessous, dans le derme, on trouve un infiltrat massif.

Pour le Pr. Ag. BRYON : "l'aspect des cellules est assez particulier avec des noyaux de grande taille à la structure compliquée, encochés, parfois polylobés ; certaines cellules sont multinucléées. Le rapport nucléo-cytoplasmique est assez important. Le nucléole est de petit volume et il existe quelques mitoses. L'ensemble de ces caractères histologiques fait évoquer une prolifération histiocytaire".

— microscopie électronique. On observe, au niveau du derme, un infiltrat monomorphe composé de cellules mononucléées de grande taille, présentant un noyau clair, irrégulier, avec peu d'hétérochromatine et avec de petits nucléoles, le cytoplasme est relativement abondant, présente des citernes ergastoplasmiques, des polyribosomes en rosettes, de nombreuses mitochondries et, dans la plupart des cas, des granules arrondis denses aux électrons. En somme, les caractères ultra-structuraux de ces cellules les distinguent des lymphoblastes sur les critères cytoplasmiques et des immunoblastes sur les critères nucléaires. Ces cellules présentent l'aspect de cellules jeunes peu différenciées, aspect compatible avec une origine monocytaire.

Résultats immunocytologiques :

|      | CFR-E | CFR-EA | CFR-EAC |
|------|-------|--------|---------|
| Sang | 45 %  | 20 %   | 14 %    |
| Peau | 50 %  | 26 %   | 20 %    |

EVOLUTION ET TRAITEMENT

Un nouveau traitement par endoxan est suivi d'une radiothérapie locale. Les nodules, qui ont déjà nettement régressé pendant la chimiothérapie, vont disparaître totalement pendant la radiothérapie. Lors de la dernière consultation, en mars 1977, il n'existe aucun nouveau nodule cutané.

EN CONCLUSION. lymphose cutané non épidermotrope type 5, stade IEN







## OBSERVATION N° 17. Dossier 3954. Service du Pr. THIVOLET.

M. A... Severiano, 43 ans, contremaître est admis à la clinique dermatologique le 15 mars 1976.

### HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis 10 ans, prurit localisé à la région interscapulaire.

Depuis 3 ans, lésions identiques selon le malade à celles observées lors de son admission dans le service.

### EXAMEN CLINIQUE

— lésions essentiellement de papules folliculaires de taille variable dont certaines atteignent la taille d'une tête d'épingle. Ces éléments sont groupés en un placard médio-dorsal à base érythémateuse et infiltrée.

— reste de l'examen strictement négatif.

— état général parfait.

### EXAMENS PARACLINIQUES (mars 1976).

#### Bilan standard :

— vitesse de sédimentation : 15 % à la première heure.

— hémogramme : GR : 4 800 000, GB : 5 900, Poly Neutro 69, Poly Eosino : 4, Lympho : 21, Mono : 5, plaquettes : 190 000

— cholestérol : 3,05 g/l, électrophorèse des protéines , protéines totales : 67, albumine : 61. alpha 1 : 3, alpha 2 : 8, beta : 13,5, gamma : 14,5 : légère diminution des gammaglobulines. Fer sérique : 78 g % ml..

— absence de cellules de Sézary circulantes, de cryoglobulines, d'anticorps anti-nucléaires, de facteur rhumatoïde.

— radiographies thoracique et d'abdomen sans préparation normales.



**Biopsie cutanée :**

— dermogramme (IC 903, Dr. O. GENTILHOMME). Apposition pas très dense, faite essentiellement d'éléments lymphoïdes évoquant une histoire lymphopathique avec quelques très rares noyaux à chromatine plus incisurée, mais l'ensemble des éléments a un cytoplasme dont la basophilie est marquée, ce qui est d'autant plus net dans quelques cellules un peu plus grandes qui rompent l'homogénéité du frottis. Quelques histiocytes.

— anatomopathologie (368 76, Dr. C HERMIER). En surface hyperkératose orthokératosique qui forme de gros bouchons dans les ostiums folliculaires. Assise basale par places discrètement vacuolisée et membrane basale un peu épaisse. Dans le derme, infiltrats cellulaires mononucléés à nette prédominance lymphocytaire, à disposition le plus souvent péri-annexielle mais aussi périvasculaire prédominant dans le derme superficiel mais retrouvés à un moindre degré dans le derme profond et même dans l'hypoderme. Les capillaires intéressés présentent une paroi épaisse et sont entourés d'un oedème considérable. En somme, soit lupus érythémateux chronique (mais il y a relativement peu de lésions épidermiques), soit hémato-dermie touchant la lignée lymphoïde. Pour le Pr. Ag. BRYON : lymphome intermédiaire entre les types 1 et 2.

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT). Lymphocytes avec :

. noyaux un peu grimaçants, riches en hétérochromatine, nucléoles fréquents de type blastique, ni cérébriformes ni circonvolutés.

. protoplasme moyennement abondant, peu de lysosomes primaires, mitochondries groupées à un pôle de la cellule. Membrane périphérique ne présentant pas de villosités. Réticulum endoplasmique pratiquement inexistant. à noter enfin l'absence d'inclusions de type myxovirus.

**Bilan d'extension négatif :**

— myélogramme (IC 1590, Dr. RENDU) : moelle riche. Lignée granuleuse normale avec discrète éosinophilie. Nette érythroblastose (30 %). Pas d'éléments pathologiques.

— lymphographie (Dr. BOURDIN) normale.

— scintigraphie hépato-splénique normale (Pr. VIALA).

**Bilan immunologique :**

— dosage des immunoglobulines : concentration sérique en mg pour 100 ml :

IgA : 219, IgG : 986, IgM : 83, IgE : 201 UI/ml

— marqueurs immunologiques des cellules mononucléées sanguines. CFR-E : 45 %, CFR-EA : 20 %, IF : 5 %.

— bilan d'immunité cellulaire : les IDR à la tuberculine 10 U et à la candidine à 1/1000 sont positives.



## EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Un essai de traitement par les antipaludéens de synthèse s'est traduit par un échec. Quinze mois plus tard, l'examen clinique chez ce patient est toujours négatif, les lésions cutanées sont stationnaires, une recherche d'anticorps fixés en peau saine découverte et en peau lésionnelle est négative. Une nouvelle biopsie (2062 77) montre un épiderme normal, un infiltrat de topographie aussi bien périvasculaire que périannexielle, relativement dense et presque exclusivement mononucléé.

**EN CONCLUSION**, nous retenons chez ce malade le diagnostic d'infiltration lymphocytaire cutanée de JESSNER et KANOF. Cependant, nous gardons une forte arrière pensée pour un lymphome cutané malin non épidermotrope, aussi une surveillance clinique stricte est-elle imposée à ce malade.



## OBSERVATION N° 18. Dossier 3649. Service du Pr. THIVOLET.

M. C... Jean, 42 ans, frigoriste est hospitalisé à la clinique dermatologique en décembre 1975.

### HISTOIRE DE LA MALADIE.

En décembre 1974, apparition de deux lésions érythémateuses, l'une sus-claviculaire droite, l'autre de la région scapulaire droite. Ces macules de 1 à 2 cm<sup>2</sup> chacune disparaissent en février 1975 spontanément. Le mois suivant, nouvelles lésions d'aspect identique des régions inter mammaire et latéro sternale gauche. L'été de la même année, d'autres taches apparaissent dans les régions sus et sous claviculaires gauches. Elles disparaissent peu de temps après alors que dès le mois de novembre, le malade constate la présence des lésions qui seront notées lors de son admission dans le service en décembre 1975.

### EXAMEN CLINIQUE.

— deux plaques érythémateuses infiltrées de 2 cm<sup>2</sup> environ sont notées en sus et sous claviculaire à droite.

D'autres lésions plus petites sont notées dans les régions inter mammaire et latéro sternale gauche. Elles sont peu prurigineuses.

— le reste de l'examen est négatif, en particulier il n'existe ni adénopathie, ni hépatosplénomégalie perceptibles.

— l'état général est excellent.





## EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

### Bilan standard.

— vitesse de sédimentation : 8 % à la première heure.

— hémogramme : GR : 4 200 000, GB : 6 500, Poly Neutro : 42, Poly Eosino : 4  
Lympho : 20 + 27, Mono : 7, Plaquettes : 315 000.

— le tracé immunoélectrophorétique des protéines sériques est normal. Il n'existe ni cellules de Sézary, ni cryoglobulines, ni cellules LE, ni anticorps antinucléaires ni facteur rhumatoïde.

— radiographie pulmonaire normale.

### Biopsie cutanée (18.12.1975) :

— dermogramme (HC 6004, Dr. O. GENTILHOMME). Les rares cellules identifiables sont soit lymphocytaires (grands lymphocytes plutôt sans anomalies chromatiniennes évidentes), soit histiocytaires avec quelques mastocytes.

— microscopie photonique (2632 75, Dr. C. HERMIER). L'épiderme est de structure normale. Le derme papillaire est relativement respecté. La lésion essentielle est constituée par des infiltrats dermiques denses, nodulaires, essentiellement périvasculaires, mais aussi périannexiels, situés essentiellement dans le derme superficiel et moyen, mais aussi rencontrés autour des pelotons sudoripares du derme profond. Ces infiltrats sont essentiellement lymphocytaires, ou constitués de cellules de la lignée lymphoïde, mais comportent aussi quelques éléments de plus grande taille. Le caractère nodulaire des infiltrats est hautement suspect et ferait peut être davantage évoquer une hématoïdémie (leucémie lymphoïde) qu'une réticulose à proprement parler.

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT) : infiltrats périvasculaires assez denses comportant une majorité de cellules lymphocytaires anormales par dilatation du réticulum endoplasmique, signe en faveur de B lymphocytes.

### Bilan d'extension :

— myélogramme (Dr. RENDU) : légère lymphocytose.

— apposition de biopsie de moelle (IC 749, Dr. RENDU). Petite participation (15 %) d'éléments lymphoïdes, parfois un peu jeunes et atypiques.

— biopsie médullaire (JH 105, Pr. Ag. BRYON). La biopsie de moelle de bonne profondeur a porté sur une zone médullaire adipeuse : la moelle est très hypocellulaire. Ceci peut s'expliquer soit par une insuffisance médullaire modérée débutante, soit par une hétérogénéité de la moelle expliquant cet aspect d'involution adipeuse locale.

— lymphographie (Dr. BOURDIN) normale.

— scintigraphie hépato-splénique normale.



**Bilan immunologique :**

— IgE : 50 UI/ml

— immunoélectrophorèse des protéines sanguines normale.

— marqueurs de membrane des lymphocytes sanguins. CFR—E : 36 %, CFR—EAC : 20 %

IF : 25 %

— marqueurs immunologiques des cellules de l'infiltrat. CFR—EAC : 35 %. Ce seul test a pu être effectué, vu le faible rendement de l'extraction.

— hypersensibilité cutanée retardée. Tuberculine 50 U positive, candidine 1/1000 positive, réactivation spontanée du DNFB.

**TRAITEMENT ET EVOLUTION**

Après 2 mois de lévamisole (150 mg/jour, trois jours consécutifs, une semaine sur deux), toutes les lésions cutanées disparaissent. Le malade continue son traitement les quatre mois suivants. Six semaines après l'arrêt du traitement, récurrence des lésions dans les régions du décolleté et interscapulaire. La thérapeutique est reprise. Nouvelle disparition des lésions rapidement suivie de nouveaux éléments dans les régions interscapulaire et pré-sternale haute. Le solaskil est poursuivi.

**EN CONCLUSION**, infiltration lymphocytaire cutanée bénigne d'évolution chronique avec épisodes de rémission spontanés ou thérapeutiques.

**OBSERVATION N° 19. Dossier 3427. Service du Pr. THIVOLET.**

M. G... Henri est âgé de 53 ans lors de son admission le 13 octobre 1975 à la clinique dermatologique.

**HISTOIRE DE LA MALADIE.**

Aucun antécédent notable chez ce représentant de commerce en dehors d'angines fréquentes. En 1968, il présente une tuméfaction de la région fronto-pariétale droite. L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse conclut "ganglion remanié par des lésions inflammatoires communes et chroniques". A la suite d'une récurrence de la lésion du cuir chevelu deux ans plus tard,



le médecin consulté prescrit un traitement corticoïde. Il s'ensuit une régression totale et rapide du nodule. En août 1975, apparaît une lésion du menton qui augmente progressivement de volume jusqu'à l'hospitalisation du patient en octobre 1975.

#### **EXAMEN CLINIQUE** du malade à son entrée dans le service.

— il présente une tuméfaction de la pointe du menton, mobile sur le plan profond, d'environ trois centimètres de diamètre, de couleur violacée, de consistance ferme, indolore. Dans le haut du dos, on note quatre autres lésions de taille inférieure, plus mal limitées, de couleur rouge violacé, elles aussi très infiltrées et non prurigineuses.

— il n'existe ni adénopathie ni hépatosplénomégalie perceptible. On note un kyste de l'épididyme. Les investigations complémentaires à la recherche d'une tuberculose seront négatives.

#### **EXAMENS COMPLEMENTAIRES.**

— vitesse de sédimentation : 27 % à la première heure.

— hémogramme. GR : 5 500 000, GB : 7 100, Poly neutro : 70, Poly éosino : 3, Lympho : 25, Mono : 2, plaquettes : 242 000.

— les recherches suivantes ont été négatives : cryoglobulines, cellules LE, anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde.

— albuminurie : 0,6 g/l

#### **Biopsie cutanée (10 octobre 1975) :**

— microscopie photonique (2278 75, Dr. C. HERMIER). Epiderme et derme superficiel normaux. Dans le derme moyen et surtout profond : infiltrats cellulaires massifs nodulaires péri-vasculaires et périannexiels. Ces infiltrats sont mononucléés, à très nette prédominance lymphocytaire, mais comportant aussi quelques plasmocytes et un certain nombre de grands histiocytes. L'absence de signes cytologiques de malignité permet de penser qu'il s'agit d'un infiltrat lymphocytaire cutané bénin.

— aspect ultrastructural (Pr. Ag. PERROT). Infiltrat nettement périvasculaire constitué essentiellement de lymphocytes. La plupart sont normaux. Quelques uns, de taille comparable aux précédents possèdent un cytoplasme un peu plus abondant et quelques vacuoles, un noyau parfois nettement encoché avec un nucléole.

#### **Bilan d'extension :**

— myélogramme (Mme LAURIN, HC 4938). Il existe une lymphocytose de 15 à 20 % environ, faite de petits lymphocytes de morphologie banale avec quelques petites cellules souches au noyau mal condensé. Petite plasmocytose (4 à 5 %) assez polymorphe avec quelques éléments un peu immatures.





— lymphographie. Ganglions iliaques et lombaires, au volume légèrement augmenté, aux contours un peu flous avec un contenu d'aspect finement clouté évoquant un processus inflammatoire.

#### **Bilan immunologique :**

— immunoélectrophorèse des protéines normales.

— dosage pondéral des immunoglobulines sériques. IgA : 341 mg %, IgG : 830 mg %, IgM : 171 mg %.

— marqueurs de membrane des lymphocytes circulants. CFR—E : 50 %, CFR—EAC : 14 %, IF illisible.

— marquage des cellules extraites de l'infiltrat. Le faible rendement de l'extraction a permis la pratique d'un seul test : CFR—E : 52 %

— exploration de l'hypersensibilité cutanée retardée. tuberculine 50 U négative, candidine 1/1000 ++ , DNFB douteux.

#### **EVOLUTION**

Un traitement par chlorambucil a entraîné la disparition totale des lésions cutanées. Le malade a été revu récemment. L'examen clinique est entièrement négatif.

**EN SOMME**, infiltrat cutané lymphocytaire bénin d'évolution chronique.



#### **OBSERVATION N° 20. Dossier 3242. Service du Pr. THIVOLET.**

Mme M... Philomène, âgée de 67 ans est hospitalisée le 14 juin 1975 dans le service du Pr. THIVOLET.

#### **HISTOIRE DE LA MALADIE.**

Cette femme sans profession a présenté dans le passé de nombreuses angines, une albuminurie lors de sa première grossesse qui ne récidivera pas lors de sa deuxième grossesse. On note enfin dans ses antécédents une polyarthrite rhumatoïde avec syndrome de Raynaud depuis 1944. En décembre 1974, apparaît une lésion rosée, plane, de la région lombo-sacrée.



Depuis la même époque, la patiente se plaint d'un léger prurit au niveau du cou, des mains et sur le pourtour de la lésion. Celle-ci va progressivement augmenter d'épaisseur et de volume.

### **EXAMEN CLINIQUE de la malade lors de son admission à l'hôpital.**

— tuméfaction de la région lombo-sacrée, en forme de croissant, surélevée, dure, discrètement prurigineuse, non douloureuse, de teinte rouge-cuivré, dont le volume s'est stabilisé depuis un mois.

— adénopathies inguinales bilatérales ; absence d'hépatome ou de splénomégalie.

— l'état général est parfaitement conservé, les douleurs de la hanche et de l'épaule gauches sont en relation avec la P.C.E.

### **EXAMENS PARACLINIQUES.**

#### **Bilan standard :**

— vitesse de sédimentation : 10 % à la première heure.

— hémogramme. GR : 4 240 000, GB : 5 700, Poly neutro 62 %, Poly Eosino : 5 %  
Lympho : 29 %, Mono : 4 %, Plaquettes : 232 000.

— électrophorèse des protéines normale, immunoélectrophorèses sanguine et urinaire normales, tracé de protéinurie physiologique (n° 469, Pr. CREYSSEL).

— recherche de cellules de Sézary négative, latex positif : 40, W.R. positif : 16.

#### **Biopsie cutanée (20 juin 1975) :**

— microscopie photonique (997 75, Dr. C. HERMIER) Autour des capillaires du derme moyen, dans le derme profond en position périannexielle et dans l'hypoderme, infiltrat cellulaire extrêmement dense, nodulaire, tumoral, constitué en majorité de cellules de grande taille à gros noyaux arrondis, relativement réguliers, fortement malléables, dont la chromatine est mal visible. Rares mitoses. Pas d'épidermotropisme. Présence de quelques plasmocytes et d'assez nombreux lymphomonocytes. En somme, aspect d'infiltrat histiocytaire cutané bénin.

— microscopie électronique (Pr. Ag. PERROT). La prolifération cellulaire est de type histiocytaire. Certaines cellules présentent un réticulum endoplasmique très abondant et dilaté. La majorité des cellules sont riches en grains de sécrétion (B.S.) et en vacuoles (V). L'activité membranaire est faible, en certains points, il existe sur la membrane des épaissements localisés.

#### **Bilan d'extension**

— apposition ganglionnaire (1419 75, Dr. C. HERMIER). Les appositions mettent en évidence une population lymphocytaire normale. Il n'a pas été vu de cellules réticulaires monstrueuses, ni de cellules tumorales.



— biopsie ganglionnaire (1419 75, Dr. C. HERMIER). L'aspect global du ganglion n'évoque pas une affection hématologique (lymphome malin). On a plutôt l'impression d'un ganglion présentant simplement des signes d'irritation réticulaire.

— lymphographie (Dr. CHASSARD) . Il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire à la lymphographie. Certes les ganglions des chaînes iliaques et lombo-aortiques sont hypertrophiés, mais comme dans une affection inflammatoire bénigne.

— myélogramme (HC 3053, Dr. RENDU). Moelle riche, augmentation des éléments granuleux. Lignée érythroblastique normale. Pas d'éléments malins.

#### **Bilan d'immunité cellulaire :**

I.D. Tuberculine 10 unités négative, I.D. Candidine 1/1000' négative, induction DNFB (0,05 % - 0,5 % - 5 %) négative.

#### **EVOLUTION ET TRAITEMENT.**

Sans aucun traitement ni local ni général, la tuméfaction involue. En octobre 1975, sur une macule résiduelle une biopsie est pratiquée. Elle montre (2227 75 Dr. C. HERMIER) un infiltrat dermique non négligeable quoique n'ayant pas d'allure tumorale et cette fois de nature lymphocytaire.

La malade n'a pas été revue. Mais en décembre 1976, elle nous informe par courrier que la lésion a complètement disparu sans laisser de trace.

**EN SOMME**, infiltrat cutané histiocytaire d'évolution bénigne.







## C H A P I T R E    I I I

\*

### LOCALISATIONS CUTANÉES DE LA MALADIE DE HODGKIN

#### 1) PLACE DES LOCALISATIONS CUTANÉES DANS LA MALADIE DE HODGKIN.

Les manifestations cutanées de la maladie de Hodgkin peuvent être spécifiques ou non (10) (109). Les localisations cutanées spécifiques surviennent le plus souvent dans l'évolution de la maladie (152) mais elles peuvent, selon certains, (44) être primitives avec des intervalles de temps parfois très longs avant l'apparition des localisations extra-cutanées : 16 ans dans le cas d'ANDREEV et coll. (12).

FISHER d'abord : HAUSTEIN et TAUSCH 18 ans plus tard (163) ont décrit chez un malade souffrant d'eczéma atopique, le passage d'une image histologique de réticulose lipomélanique à une image histologique de maladie de Hodgkin. BELAICH, BONVALET et coll. (21) ont rapporté un cas de maladie de Hodgkin secondaire à une réticulose cutanée, HAZEN et MICHEL (166) ont décrit l'association maladie de Hodgkin et mycosis fongoïde chez un couple marié.

Rétrospectivement, HAUSTEIN et TAUSCH (163) ont pu suivre la transformation d'un infiltrat polymorphe de maladie de Hodgkin jusqu'au stade sarcomateux. Ils ont donc apporté une preuve supplémentaire de l'existence du Hodgkin sarcome.

Du point de vue thérapeutique, BRIZARD (46) précise que ces lésions cutanées qui traduisent l'extrême diffusion et la gravité de la maladie peuvent être sensibles à la radiothérapie conventionnelle ou à la polychimiothérapie.

#### 2) DONNÉES IMMUNOPATHOLOGIQUES

Le rôle primordial des cellules lymphoïdes et des réactions immunologiques dans la maladie de Hodgkin est attesté par les données suivantes :

1. c'est essentiellement sur l'importance de la représentation des éléments lymphoïdes que repose la classification internationale actuelle issue des travaux de LUKES et BUTLER (214).

2. La coïncidence de la classification pronostique en quatre types histologiques avec une cinétique de prolifération de malignité croissante et peut-être un épuisement progressif de la réaction immunologique de défense. BRYON et coll. (54)

3. La maladie de Hodgkin se caractérise par un déficit de l'immunité cellulaire (260) se traduisant par une anergie cutanée aux antigènes naturels (63) et aux allergènes chimiques (2).



Les très nombreuses études, effectuées sur les lymphocytes du sang périphérique chez les sujets non traités mettent en évidence un pourcentage de lymphocytes T normal (177) (135) (143) ou diminué (11) (79) (146). Le pourcentage des lymphocytes B est trouvé plus souvent normal (177) (78) (144) qu'abaissé (123).

Après radiothérapie, les données sont discordantes en ce qui concerne le nombre total de lymphocytes puisque ce nombre serait fortement diminué d'après GAJL—PECZALSKA (144) et non modifié d'après ZVI FUKS et coll. (141). Par contre, dans les suites du traitement initial, l'accord se fait sur une modification des pourcentages relatifs dans le sens d'une augmentation importante des lymphocytes B accompagnée d'une nette diminution des T (24).

Des anticorps anti-lymphocytes T, de type IgG, ont été mis en évidence dans le sérum des malades atteints de maladie de Hodgkin (100).

Au niveau des ganglions envahis, la majorité des auteurs (4) (241) (43) trouvent une augmentation du nombre des lymphocytes formant des rosettes spontanées de mouton. HUBER et coll. (177) par contre, ne trouvent aucune altération de la suspension ganglionnaire.

Quant à la cellule de Sternberg—Reed, on a avancé l'hypothèse de son origine B (161) (287), T (29) et histiomonocytaire (186). KAPLAN et GARTNER (187) ont montré en microscopie électronique que la cellule de Hodgkin était douée de pouvoir phagocytaire. Récemment, SCHMITT et coll. (265), utilisant des sérums anti HBLA et anti HTLA en microscopie électronique, n'ont trouvé ni marquage intra-cytoplasmique (266) ni marquage sur la membrane des cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg.

### 3) DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS DANS L'OBSERVATION N° 1 :

Chez M. J..., au niveau du sang périphérique, le taux de cellules B est très diminué, celui de cellules T légèrement abaissé. Dans la peau, la technique d'extraction a permis d'obtenir à partir de l'infiltrat un grand nombre de lymphocytes formant des rosettes E ; aucune cellule avec immunoglobulines de surface n'était détectée. Comme l'on sait (241) que les cellules de Sternberg ne forment pas de rosettes avec les globules rouges de mouton, la signification de cette population lymphocytaire T au sein du granulome de Hodgkin a donné lieu à diverses interprétations.

### 4) ASPECT ULTRASTRUCTURAL DE LA CELLULE DE STERNBERG. DISCUSSION de L'OBSERVATION 1.

Des études ultrastructurales de GLICK et coll. (151) et de MIKATA et coll (230) ressort la similitude d'aspect en microscopie électronique des cellules de Hodgkin et des cellules de Reed-Sternberg. Le cytoplasme est abondant avec de nombreux polyribosomes, de l'ergastoplasme, un nombre variable de mitochondries. Le noyau est grand, arrondi ou ovalaire. Le nucléole est grand et a souvent une position centrale. Il existe très peu d'hétérochromatine.

L'étude en microscopie électronique standard de la biopsie cutanée de M. J... nous a montré, à côté de quelques polynucléaires et d'un plus grand nombre de petits lymphocytes, une quantité importante de grandes cellules ayant les caractères ultrastructuraux rapportés ci-dessus.



## 5) CONCLUSION.

A propos d'un cas de localisation cutanée de maladie de Hodgkin :

- 1) Les données immunocytologiques nous ont révélé que les lymphocytes du granulome hodgkinien paraissent constitués essentiellement de lymphocytes T.
- 2) Les aspects ultrastructuraux nous ont permis de définir les différences essentielles entre la cellule de Reed-Sternberg ou la cellule de Hodgkin et les cellules observées dans les autres lymphomes cutanés malins non Hodgkiniens :
  - absence de circonvolutions nucléaires de ces cellules contrairement à ce que l'on observe dans les lymphomes épidermotropes (mycosis fongoïde, Sézary).
  - absence d'hétérochromatine et rapport nucléolo-nucléaire beaucoup plus important que celui constaté dans toutes les localisations cutanées de LMNH'.

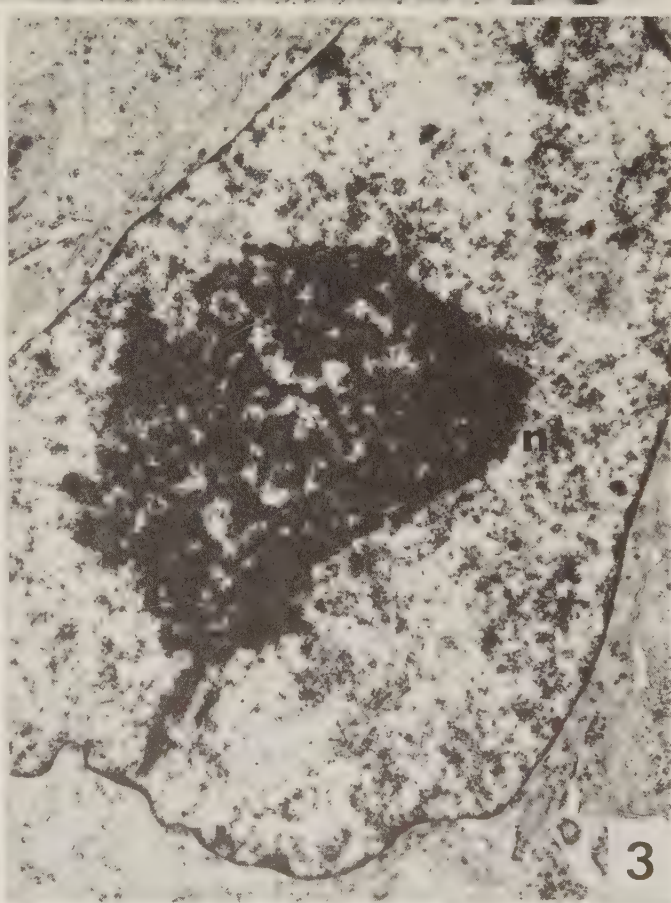
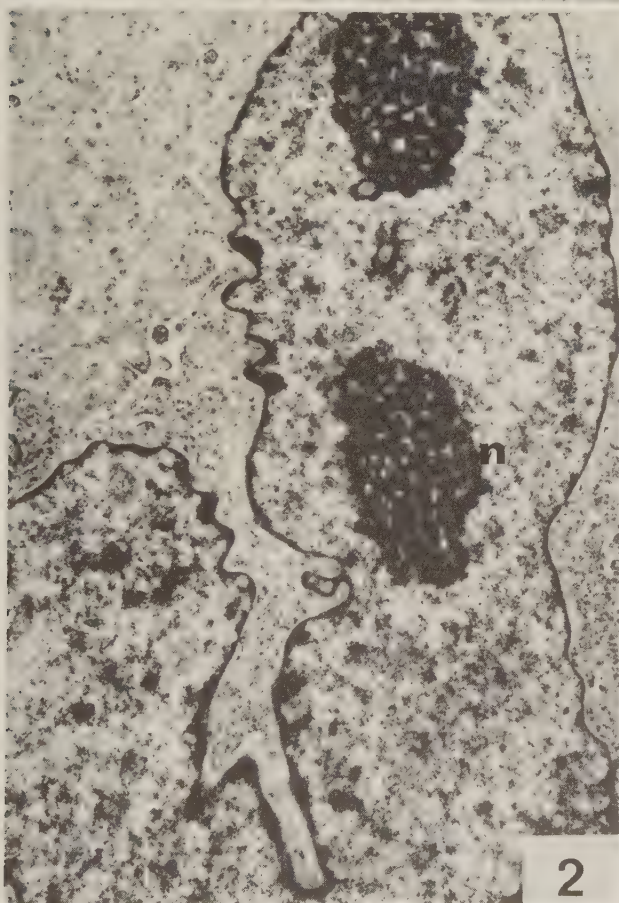
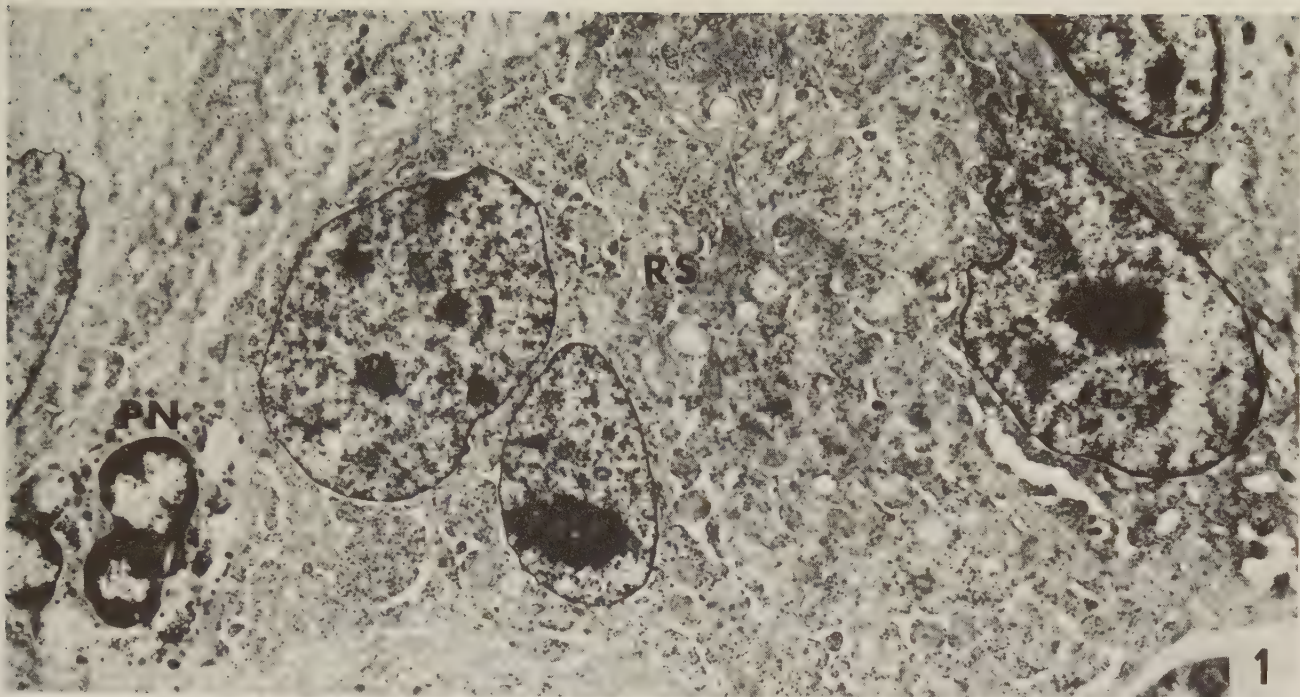
## PLANCHE I

### LOCALISATION CUTANEE DE LA MALADIE DE HODGKIN

(Observation n° 1)

- Fig. 1 : Infiltrat dermique montrant une cellule de Reed-Sternberg (RS) binucléée. Noter la très grande taille par rapport au polynucléaire (PN) X 7300
- Fig. 2 : Noyau bilobé d'une cellule de Reed-Sternberg dermique. Noter la rareté de l'hétérochromatine périphérique et l'aspect pelotonné du nucléole (n). X 10000
- Fig. 3 : Noyau de cellule de Reed-Sternberg dans la peau illustrant le haut rapport nucléolo-nucléaire. X 13680.









## CHAPITRE IV

\*

### MYCOSIS FONGOÏDE

#### 1) RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE.

##### A) DEFINITION.

Le mycosis fongoïde est un lymphome cutané malin épidermotrope à cellules T qui se manifeste essentiellement par des lésions dermatologiques avant d'envahir les ganglions et les autres organes internes.

##### B) FREQUENCE, INCIDENCE DU SEXE, AGE MOYEN, INCIDENCE FAMILIALE.

Des études sur la mortalité par cancer, il ressort que la fréquence du mycosis fongoïde est, aux Etats-Unis, de un par million d'habitants et par an (57), au Danemark de deux par million d'habitants (76).

Le mycosis fongoïde est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un rapport variant de 3,1 pour 1 à 2,1 pour 1 (44).

La plupart des patients développent leurs lésions entre 40 et 60 ans (119). L'incidence familiale est extrêmement rare (33).

##### C) CLINIQUE.

1) *Signes cutanés.* Les lésions peuvent évoluer de deux manières (72) :

a) DANS LA FORME COMMUNE (type ALIBERT-BAZIN), la maladie évolue en trois stades ; le prurit est le signe dominant. Le premier stade est marqué par les érythèmes pré-mycosiques, plaques ou nappes érythémato-squameuses bien limitées, très prurigineuses, évoluant pendant plusieurs années. Le MF, presque toujours, commence comme une dermatose bénigne chronique (31). Au deuxième stade, les plaques s'infiltrant souvent en bordure, formant des bourrelets cuivrés ou des arcs de cercle rouge foncé et fermes. Ailleurs, les plaques s'épaississent en totalité. Les ganglions sont souvent volumineux dès cette période. Le troisième stade est représenté par l'apparition de tumeurs. Ces tumeurs, rouge vif, sont souvent ulcérées et se multiplient.

b) DANS LA FORME ERYTHRODERMIQUE (type homme rouge d'HALLOPEAU), la peau est le siège d'un érythème intense peu squameux. Il existe une certaine infiltration cutanée, des adénopathies volumineuses et surtout un prurit intense.

c) LA FORME A TUMEURS D'EMBLEE correspondrait le plus souvent à un lymphome non épidermotrope comme dans le cas de POPPO (246).



## 2) Les signes cliniques associés.

Les ganglions sont retrouvés plus précocement dans la forme érythrodermique. Prédominant au niveau des aires inguinales, ils sont fermes, mobiles, indolores.

Comme DAGNAC (87) l'a souligné dans sa thèse, les localisations cliniquement parlantes du MF se situent essentiellement au niveau :

- du poumon, elles peuvent alors entraîner la mort (259).
- du système nerveux central (215). On peut observer des méningites sans cellules dans le LCR (162) ou avec cellules spécifiques (68). Il peut s'agir de simples découvertes d'autopsie (160). Des polyneuropathies ont été rapportées par POPPO et coll. (246).
- de l'oeil (45), du conduit auditif externe (124), du tube digestif et du coeur (87).

De l'étude de onze séries différentes portant chacune sur 10 (66) à 86 autopsies (119), il ressort que l'incidence de l'envahissement ganglionnaire est compris entre 53 % (31) et 85 % (77). L'incidence de l'envahissement extra-cutané varie entre 14 % (9) et 94 % (169). Sur un total de 414 autopsies, le pourcentage de localisations extra-cutanées de MF est de 72 % (207). Ainsi, apparaît la faible fréquence des manifestations cliniques extra-cutanées du MF par rapport à la grande fréquence de ses localisations anatomiques.

## D) FORMES CLINIQUES.

Formes précédées par un parapsoriasis en plaque ou lichenoïde. Aucun progrès réel n'a été fait récemment pour clarifier les relations entre le MF et ces deux types de parapsoriasis. En effet, si KHAN en 1974 (189) réexaminant 47 malades ayant consulté pour parapsoriasis en plaque ne classe qu'un seul cas dans la catégorie pré MF sur l'aspect clinique et histologique, à l'opposé BOZZETO sur les 11 MF qu'il rapporte dans sa thèse (39), trouve 7 fois une dermatose préexistante à type de parapsoriasis en plaque.

Le MF est l'hématodermie la plus souvent associée à la mucinose folliculaire. Cette association a été particulièrement étudiée par Mme BEUVE MERY dans sa thèse inaugurale (1965).

Le mycosis fongoïde bulleux a fait, cette année, l'objet de la thèse de Nicole AUFFRET inspirée par CIVATTE (13).

La dermatose rapportée en 1939 par WORINGER et KOLOPP (311), dénommée aussi réticulose épidermotrope par DUPONT (110), réticulose pagétoïde par BRAUN-FALCO (40) et GROSSHANS (156), aujourd'hui connue sous le nom de maladie de Woringer et Kolopp (149) est considérée par la plupart des auteurs comme une variante histologique (112) du mycosis fongoïde (99). Signalons que REVUZ et coll. (255) en font une maladie de la cellule de Merkel.

## E) SANG ET MOELLE.

Une éosinophilie est assez fréquemment constatée. BLOCK et coll. la retrouvent dans la moitié de leurs 38 cas (31).





CLENDENNING et coll. (77) trouvent plus de 5 % de cellules de sézary circulantes dans 20 % des 30 MF étudiés par eux. LUTZNER fait des constatations analogues chez 6 malades sur 16.

Tous les auteurs sont d'accord sur l'absence de modifications caractéristiques du MF en dehors de la survenue possible de cellules anormales dans le sang.

Au niveau de la moelle, il n'existe aucune modification en dehors d'une monocytopenie modérément augmentée (228) (229).

## F) CYTOLOGIE.

### 1) Cytomorphologie : le dermogramme.

BLUEFARB (33) décrivait la cellule du mycosis comme une grande cellule ovale avec un cytoplasme granuleux et basophile. Sur les dermogrammes GOMEZ ORBANEJA et coll. (153) trouvent des histiocytes et des cellules dont la taille varie entre 10 et 30 microns. Ces cellules du mycosis ont, en microscopie électronique, une structure semblable à celle des cellules décrites par LUTZNER. RAPPAPORT et THOMAS (253) réservent le nom de cellules du mycosis aux grandes cellules et précisent qu'elles peuvent être — mais pas nécessairement — incisurées.

### 2) Cytochimie.

BURG et BRAUN-FALCO, ayant recours à des études cytochimiques pratiquées isolément sur des dermogrammes (59) ou avec l'appoint simultané de données immunocytologiques (60) pensent qu'à chaque stade clinique de la maladie, correspond une composition cellulaire particulière de l'infiltrat.

### 3) Cytodiagnostic.

L'utilisation du cytodiagnostic par la méthode de FEULGEN pour la mesure du DNA dans les empreintes cellulaires de la peau de malades atteints de MF a permis à VAN VLOTEN et coll. (298) de montrer que tous les malades atteints de MF présentent des noyaux anaploïdes dans les cellules de la peau.

## G) HISTOLOGIE.

1) *Au niveau cutané*, le tableau histologique est fonction du stade évolutif de la maladie (206). Au stade des plaques infiltrées, l'infiltrat est caractéristique :

— et par sa topographie : il est dermique superficiel formant une bande continue sous épidermique avec exocytose dans le corps muqueux sous forme de nids cellulaires de DARIER ou de microabcès de PAUTRIER. CLENDENNING et coll. (77) constatent la présence de ces microabcès dans les 30 cas de MF qu'ils ont observés en microscopie optique.

— et par sa composition polymorphe : lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires éosinophiles et les "cellules du mycosis" (184).



## 2) Au niveau extracutané.

Pendant longtemps on ne trouve sur les biopsies ganglionnaires que des altérations assez banales : hyperplasie réticulaire, réticulose lipo-mélanique de PAUTRIER-WORINGER (71). Sur les biopsies ganglionnaires ou viscérales, LONG et MIHM (212) n'ont observé aucun cas de transition en un lymphome malin de type cellulaire différent. Pour RAPPAPORT et THOMAS (81), la prolifération cellulaire est différente de celle des autres néoplasies lymphoïdes et histiocytaires qui apparaissent habituellement dans des localisations extracutanées mais aussi occasionnellement dans la peau.

## H) DIAGNOSTIC.

### 1) Diagnostic positif. Il repose, pour CONSTANTINE (81) sur :

- l'histoire de la maladie : n'importe quelle éruption qui persiste un an ou plus doit faire évoquer le diagnostic de mycosis fongoïde.
- l'examen physique : présence de lésions érythémato-squameuses infiltrées et prurigineuses, localisées préférentiellement aux plis axillaires et inguinaux.
- le tableau histologique : présence de microabcès de PAUTRIER (257).

### 2) Diagnostic différentiel.

Devant une forme érythrodermique, il faut éliminer les autres causes d'érythrodermie (184).

La phase d'érythèmes prémycosiques pose de difficiles problèmes puisqu'elle peut se présenter sous les aspects dermatologiques les plus variés. Devant des lésions infiltrées en plaques, il faut penser à éliminer un eczéma de contact (154). Ceci d'autant plus qu'histologiquement, des microabcès de PAUTRIER peuvent être vus en dehors du mycosis fongoïde (1).

### 3) Diagnostic d'évolutivité.

FUKS et coll. (139) classent le mycosis fongoïde en 4 stades successifs. La détermination du stade suppose une connaissance exacte de l'extension de la maladie qu'on apprécie par un examen clinique, radiologique, chirurgical et histologique.

Une étude précise de la lymphographie dans le MF a été faite en 1972 par DESPREZ-CURELY et coll. (101). L'importance d'une telle étude pour la détermination du stade a été montrée par ESCOVITZ et coll. (120) : la lymphographie permet d'identifier des anomalies des ganglions lymphatiques para-aortiques et iliaques.

Ayant eu recours à la laparotomie pour la détermination du stade chez 13 malades, VARIAKOJIS et coll. (140) ont trouvé la rate envahie dans 4 cas, les ganglions abdominaux dans 3 cas et le foie dans 1 cas.



## *I) EVOLUTION – FACTEURS DU PRONOSTIC.*

L'évolution de cette maladie est extrêmement variable. L'intervalle de temps entre le moment d'apparition de la première lésion et le diagnostic de MF est en moyenne de 3,8 ans (13).

Pour LEVI et WIERNIK (207), les facteurs importants pour le pronostic sont : l'âge, la présence ou non de tumeurs cutanées et d'adénopathies palpables.

Sont aussi de pronostic sombre : l'existence d'une lymphocytopénie (207), la possibilité d'un diagnostic histologique ferme (138), la présence d'un lymphome malin sur les biopsies ganglionnaires (207) de même que l'apparition de signes de dissémination extra-cutanée, la durée moyenne de survie étant alors de 11 mois (212).

L'infection est la première cause de décès chez ces malades (119).

## *J) TRAITEMENT.*

Il n'existe pas de traitement standard du MF (278). Quatre modalités thérapeutiques sont couramment utilisées :

### *1) Les topiques locaux.*

a) LES DERMOCORTICOÏDES sont surtout utilisés au stade initial de la maladie.

b) LA CARYOLYSINE LOCALE est aujourd'hui couramment utilisée. Son inconvénient majeur est la survenue très fréquente de réactions d'intolérance pouvant aller jusqu'à la réaction anaphylactique (158). Aussi, VAN SCOTT et KALMANSON (297) proposent soit d'induire une tolérance immunologique chez les sujets non encore traités soit de désensibiliser les sujets devenus allergiques. Des résultats positifs de la technique de désensibilisation ont été rapportés par BAZEX et coll. (20), LAURENT et coll. (201). Chez quelques malades allergiques à la méchloréthamine, VONDERHEID et coll. (303) ont utilisé la norméchloréthamine. La caryolysine a été aussi employée en injections intratumorales ou intraveineuses.

c) DES COMPOSES NITROSURES : la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU), et la 1-méthyl-1-nitrosurée ont donné de bons résultats (321) (322).

### *2) La radiothérapie – l'électronthérapie.*

De nombreuses formes de radiothérapie ont été utilisées depuis 1902. L'électronthérapie est aujourd'hui utilisée dans de nombreux centres (117). La durée de la rémission dépend de la dose totale administrée (190). L'élément le plus significatif du pronostic est, pour les auteurs dijonnais (173), la présence ou l'absence de ganglions palpables. En traitant 132 malades par irradiation totale de la peau par 2,5 Mev électron, FUKS et coll. (138) ont obtenu une rémission complète chez 58 % d'entre eux.

Des études récentes ont montré l'intérêt d'un traitement intensif par moutarde à l'azote topique plus faisceaux d'électrons (207).





### 3) La photochimiothérapie.

La prise orale de Méthoxsalen suivie, deux heures plus tard, d'une exposition aux UVA a donné de très bons résultats à A. et W. BORN (36), GILCHREST et coll. (148).

En associant UV longs et 8-méthoxypsoralen en applications locales, WEBER (305) obtient d'aussi bons résultats, de même que TRONNIER (295) en ayant recours au soleil.

### 4) La chimiothérapie.

a) LA BLEOMYCINE a été fréquemment utilisée seule dans le traitement du MF (91). Une étude synthétique regroupant leurs résultats personnels et ceux de 8 autres auteurs permet à VAN VLOTEN et POLANO (299) de conclure que, dans le MF, la bléomycine n'est pas le traitement de choix.

b) PARMI LES AUTRES DROGUES, ont été utilisésseuls : la méchloréthamine (297), la procarbazine (279), l'azaribine (62), l'adriamycine (34), le méthotrexate (232), le chlorambucil (232), les alcaloïdes de la pervenche. Ces mêmes substances sont utilisées en association avec d'autres dans différents types de traitements séquentiels et combinés (COP, MOPP, AVmCP, .. ).

Tous ces traitements donnent indiscutablement des améliorations cliniques mais ne semblent pas influencer de façon statistique la survie des malades (117). Aussi CONSTANTINE (81) souhaite-t-il que tous les efforts soient faits à l'avenir par les dermatologistes pour diagnostiquer cette maladie aussi tôt que possible et pour traiter les patients avec une thérapeutique agressive dans l'espoir d'obtenir une rémission prolongée.

## 2) DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES DE LA LITTERATURE.

### A) CONCENTRATION SERIQUE DES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

#### 1) IgE.

Lorsque le mycosis fongoïde se développe chez un malade atopique comme chez un des deux malades de ROBINOWITZ (256), il est normal de trouver un taux très élevé d'IgE. Lorsqu'on étudie le taux moyen sérique d'IgE d'un groupe de patients atteints de mycosis fongoïde et qu'on le compare à celui d'un groupe témoin, on le trouve plus élevé, comme dans les 14 cas de MACKIE et coll. (222). Ces concentrations sériques moyennes sont trouvées élevées de façon significative (283) ou non (320).

#### 2) Autres immunoglobulines.

Le taux des IgA est retrouvé augmenté 3 fois sur 5 par ROBINOWITZ (256) et 4 fois sur 14 par MACKIE. Mais, dans aucun de ces cas, l'augmentation du taux moyen par rapport à celui des contrôles n'est significative.

Les concentrations sériques d'IgG sont légèrement diminuées dans deux des cas de ROBINOWITZ ; MACKIE ne trouve pas de différence par rapport aux témoins en ce qui concerne les IgG, IgM, et IgD.



*B) PROPRIETES FONCTIONNELLES DES LYMPHOCYTES CIRCULANTS  
ESTIMEES PAR LES TESTS DE TRANSFORMATION LYMPHOCYTAIRE (TTL)  
A LA PHYTOHEMAGGLUTININE (PHA) ET AU POKEWEE MITOGENE (PKW).*

Les lymphocytes des 14 malades de MACKIE (222), ceux de 4 des 5 malades de ROBINOWITZ et coll. (256), répondaient normalement aux deux mitogènes. Par contre, JABLONSKA (181), étudiant la transformation blastique chez 23 patients atteints de MF et non traités, la trouve non diminuée au stade de pré MF, un peu diminuée au stade infiltratif et considérablement diminuée au stade tumoral.

Ajoutant du sérum autologue au milieu de culture, KINOSHITA et KAWADA (191) trouvent un taux de transformation inférieur à la normale chez 7 de leur 8 malades. Si les rapports de JABLONSKA et de KINOSHITA sont concordants lorsque leurs tests sont pratiqués sur des lymphocytes de malades atteints de MF, ils ne le sont plus lorsque ces mêmes tests intéressent des lymphocytes normaux. En effet, si pour JABLONSKA (181) le plasma des malades affecte très peu la transformation de lymphocytes normaux, KINOSHITA et KAWADA (192) trouvent un facteur sérique réduisant la transformation par la PHA des lymphocytes autologues (MF) et normaux.

*C) LES POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES B ET T DANS LE SANG PERIPHERIQUE.*

En 1974, TAN et coll. (283), étudiant la répartition des cellules B et T dans le sang périphérique, la trouvent normale. En 1975, chez trois patients atteints de MF, VAN LEEUWEN et coll. (203) trouvent un pourcentage normal de lymphocytes T. En 1975 également, ZACHARIAE et coll. (320) trouvent, chez 22 malades atteints de MF, un taux de lymphocytes B normal mais un nombre de cellules T plus bas que chez les sujets témoins. En 1976, MACKIE et coll. (222) obtiennent des taux significativement réduits des deux sous-populations lymphocytaires. La même année, ROBINOWITZ et coll. (256) ont, dans trois cas, des résultats identiques à ceux de TAN, dans un cas, un résultat semblable à ceux de ZACHARIAE et, dans leur dernier cas, un résultat similaire à ceux de MACKIE.

Les résultats obtenus par ZUCKER-FRANKLIN (324) en 1974 sont aussi comparables à ceux de MACKIE.

*D) CARACTERISATION IMMUNOCYTOLOGIQUE DES INFILTRATS CUTANES.*

TAN et coll. (283) n'ont pas mis en évidence de lymphocytes porteurs d'immunoglobulines à la surface des cellules libérées des lésions cutanées. BURG et BRAUN FALCO (60) trouvent au stade II : 13 % de lymphocytes B et 43 % de lymphocytes T, au stade III : 5 % de lymphocytes B et 10 % de lymphocytes T. A partir des cellules extraites des infiltrats de 5 MF, ROBINOWITZ et coll. (256) donnent les pourcentages suivants : CFR-E : 66 %, CFR-EAC : 8,6 %. Plus de 90 % des 60 CFR-E observées par ces derniers auteurs en microscopie électronique étaient des cellules de Sézary.

Chez 3 malades avec MF, EDELSON et coll. (114) ont pu montrer : 1<sup>0</sup>) sur cryosections, la présence d'un nombre très faible de cellules B et d'histiocytes, 2<sup>0</sup>) sur les cellules extraites des infiltrats cutanés, la présence de 94 % de cellules T, 3<sup>0</sup>) sur les cellules extraites d'un nodule pulmonaire la présence de 96 % de cellules T. VAN LEEUWEN et coll. (203) rapportent des taux de rosettes E de 51 et 60 % dans les suspensions de cellules libérées de lésions cutanées de deux malades avec MF. Ils contrôlent en microscopie électronique la présence de cellules du mycosis dans certaines rosettes E et leur absence au niveau de toutes les rosettes EAC.





### E) IMMUNOHISTOPATHOLOGIE.

Par IF directe et indirecte, LAI A FAT et CORMANE (197) ont mis en évidence des dépôts d'immunoglobulines et de complément au niveau des lésions cutanées des malades atteints de MF. La survenue de ces dépôts est en rapport avec le stade infiltrant de l'affection. Les dépôts sont situés au niveau des parois vasculaires et sont éparpillés dans le derme.

### F) TESTS CUTANES D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE (HSR).

Dans une étude ne prenant pas en compte le stade de la maladie, BLAYLOCK et coll. (30) rapportent une réponse au DNCB quasi normale chez les malades avec MF. Par contre, VONDERHEID et coll. (303) obtiennent une réponse immunologique au DNCB : normale chez les patients présentant une maladie purement cutanée, déprimée chez ceux ayant des localisations extra-cutanées. Pour JABLONSKA (181), les résultats obtenus avec des antigènes bactériens et le DNCB montrent des altérations au stade tumoral seulement. KINOSHITA et KADAWA (191) observent une réaction cutanée à la PPD diminuée chez 7 de leurs 8 malades et une sensibilisation au DNCB altérée chez 6 patients sur 8.

### 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOPATHOLOGIQUES.

Nos résultats sont rappelés dans le tableau V.

#### A) L'ETUDE DES CONCENTRATIONS SERIQUES DES IMMUNOGLOBULINES MONTRE :

— chez les 2 malades ( $n^0$  2 et  $n^0$  4, tableau V ) dont on connaît les taux sériques, des taux sériques d'IgE égaux l'un à 4 l'autre à 14 fois le taux maximum normal. Ces résultats sont comparables à ceux constatés par les différents auteurs. Une telle augmentation des IgE dans le mycosis fongoïde constitue un des arguments sur lesquels s'appuient TAN et coll. (283) pour faire du mycosis fongoïde une maladie à antigène persistant. Ce taux élevé d'IgE dans le MF est d'autant plus important à noter que l'on connaît aujourd'hui d'une part le rôle primordial que jouent les cellules T dans la réponse immune aux cancers et dans la production et la régulation des IgE (258).

— des taux d'IgM et d'IgG normaux, un taux d'IgA supérieur à la normale dans un cas. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par MACKIE et coll. dans leur série comportant 14 malades.

B) L'étude de la population lymphocytaire de 4 sujets atteints de MF a mis en évidence, au niveau du sang périphérique, un contingent normal ou proche de la normale de CFR-E. Par contre, le taux des lymphocytes B est nul ou presque chez 3 malades ( $n^0$  2,  $n^0$  3 et  $n^0$  5, tableau V ). Ces résultats sont en accord avec ceux de ZUCKER-FRANKLIN (324) qui note une absence ou un pourcentage très bas de lymphocytes B.

C) La quasi-totalité des cellules extraites des lésions cutanées (291) est caractérisée par une immunofluorescence de membrane négative, ce qui corrobore les résultats de TAN et coll. (283). Le taux relativement important (27 % ) de CFR-EAC parmi la population de l'infiltrat cellulaire du cas  $n^0$  3 est d'interprétation délicate : il nous paraît licite de conclure à la nature non B de ces





**T A B L E A U   V**  
**RAPPEL DES RESULTATS**

| Numéro des observations             | 2    | 3    | 4       | 5    |
|-------------------------------------|------|------|---------|------|
| <b>1) Immunoglobulines sériques</b> |      |      |         |      |
| IgE U/ml                            | 916  | NF   | 3500    | NF   |
| IgA mg %                            | 377  | NF   | 198     | 266  |
| IgG mg %                            | 1191 | NF   | 1065    | 1507 |
| IgM mg %                            | 77   | NF   | 142     | 89   |
| <b>2) Immunocytologie SANG</b>      |      |      |         |      |
| CFR-E                               | 65   | 65   | 57      | 42   |
| CFR-EAC                             | 12   | 8    | 11      | 7    |
| IF                                  | < 1  | 0    | 9       | 2    |
| <b>3) Immunocytologie PEAU</b>      |      |      |         |      |
| CFR-E                               | 74   | 61   | 76      | 76   |
| CFR-EAC                             | NF   | 27   | 5       | 4    |
| IF                                  | NF   | 0    | 0       | 2    |
| <b>4) HSCR</b>                      |      |      |         |      |
| tuberculine 10 U                    | nég. | nég. | nég.    | nég. |
| tuberculine 50 U                    | nég. | nég. | positif | nég. |
| candidine 1/1000                    | nég. | nég. | nég.    | nég. |
| DNFB                                | nég. | nég. | nég.    | nég. |

NF : Non Fait

nég. : négatif

HSCR : Hypersensibilité Cutanée Retardée



cellules, compte tenu de l'absence d'IgS, sans pourtant oublier que, sur des cellules tumorales, les récepteurs de membrane peuvent avoir une distribution différente de celle qu'ils ont sur des cellules normales. Au niveau de la peau, 72 % des cellules forment des rosettes E, ce qui permet de conclure à leur nature T. Ces pourcentages de cellules T sont supérieurs à ceux rapportés par VAN LEEUWEN et coll. (203) et par ROBINOWITZ et coll. (256) et inférieurs à ceux obtenus par EDELSON et coll. (114).

#### D) TESTS CUTANES.

Nous constatons une anergie cutanée chez 3 malades sur 4 (n° 2, n° 3, et n° 5, tableau V). Ces résultats sont identiques à ceux de KINOSHITA et KADAWA (191).

#### 4) DONNEES ULTRASTRUCTURALES.

En 1968, LUTZNER et JORDAN (216) rapportent les caractéristiques nucléaires des cellules retrouvées au niveau de la peau, des ganglions et du sang périphérique dans trois syndromes de Sézary. Des caractéristiques ultrastructurales identiques dans le syndrome de Sézary avaient été rapportés par TANAKA et BRECHER (communication personnelle citée par LUTZNER et JORDAN). LUTZNER et JORDAN ont trouvé des cellules semblables dans les tissus de patients avec MF. Ils remarquent que dans le MF, les irrégularités nucléaires sont moins bizarres et ces cellules moins fréquentes. Ces mêmes cellules sont désignées en 1971 par LUTZNER et coll. (217) sous le nom de cellules du MF ou cellules Sézary-like. L'année suivante, ORBANEJA et coll. (237) estiment que cette cellule est identique à la cellule de Sézary. En 1973, LUTZNER, FLANDRIN et coll. (219) décrivent une "variante cellulaire" plus petite chez deux patients avec syndrome de Sézary. Aussi désigne-t-on la "variante cellulaire" plus grande sous le nom de cellule de Sézary-Lutzner et la "variante cellulaire" plus petite sous le nom de cellule de Lutzner-Flandrin.

Au niveau du tissu cutané de MF, les cellules Sézary-like sont en plus grand nombre près de l'épiderme (256) : on les voit pénétrer dans l'épiderme pour former des micro-abcès de PAUTRIER (257). Comme en microscopie optique, ces cellules sont souvent entourées d'une zone claire. La membrane basale est toujours interrompue à l'endroit où les cellules infiltrent l'épiderme (53).

Au niveau de la peau, à côté de ces cellules du MF, d'autres types cellulaires sont retrouvés : d'occasionnels macrophages, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ont été observés dans la plupart des 19 cas de MF étudiés par ROSAS-URIBE et coll. (257). Au niveau des infiltrats dermiques ROBINOWITZ et coll. (256), LUTZNER et coll. (217) ont observé des histiocytes, d'aspect malin pour les premiers, normal pour les seconds. Enfin, des mastocytes en grand nombre sont retrouvés dans les 2 cas de MF étudiés en microscopie électronique par CROSTI et coll. (86).

Les données de la littérature s'accordent à montrer l'absence de spécificité des cellules de Sézary. En effet :

1°) Ces cellules étaient absentes de 4 des 37 MF examinés en microscopie électronique par LUTZNER et coll. (217). Un de ces 4 cas fut diagnostiqué plus tard comme trichocytose.

2°) Des cellules ayant l'aspect ultrastructural de cellules de Sézary ont été retrouvées au niveau d'infiltrats cutanés :



— de réactions cutanées d'hypersensibilité retardée et de dermatoses inflammatoires chroniques par MEIJER et coll. (227), WOZNIAK et coll. (313).

— de psoriasis par FLAXMAN et coll. (130).

— de lichen plan par LUTZNER et coll. (217), MEIJER et coll. (227), FLAXMAN et coll. (130).

— d'épithéliomas basocellulaires par FLAXMAN (130).

— de papulose lymphomatoïde par LAURENT et AGACHE (200), MEIJER et coll. (227).

— d'autres lymphomes : LUTZNER et coll. (217) ont observé des cellules de Sézary dans un réticulo-sarcome, ROSAS-URIBE et coll. (257) dans un lymphome lymphocytaire peu différencié de type folliculaire (nodulaire).

Présence de cellules de Sézary en dehors de la peau :

1<sup>o</sup>) Des cellules ayant l'aspect ultrastructural de cellules de Sézary ont été observées dans le sang périphérique de malades atteints de MF par LUTZNER et coll. (217). Des cellules semblables ont été retrouvées dans les échantillons de sang périphérique de 5 des 19 malades avec MF de ROSAS-URIBE et coll. (257). PRUNIERAS et coll. (250) ont examiné au microscope électronique les lymphocytes du sang périphérique de 100 malades dermatologiques et de 20 témoins sains. Ils ont trouvé des noyaux indentés ou cérébriformes dans 12 cas. Il s'agissait toujours de lymphomes cutanés : 8 syndromes de Sézary sur 8 et 4 MF sur 12.

2<sup>o</sup>) Des cellules, caractéristiques par les nombreux replis de leur membrane nucléaire ont été observées en microscopie électronique simultanément dans la peau et les ganglions par de nombreux auteurs dont MEAGHER-VILLEMURE et coll. (233), ROSAS-URIBE et coll. (257) VARIAKOJIS et coll. (300). L'observation ultrastructurale des ganglions dans le mycosis fongoïde nous semble essentielle puisque, d'une part LUTZNER et coll. (217) ont pu montrer la présence de cellules du MF dans 10 des 11 ganglions qu'ils ont observés en microscopie électronique alors que l'observation en microscopie optique de ces mêmes ganglions s'était révélée négative, d'autre part VAN LEEUWEN et coll. (204) dans une étude des ganglions dermatopathiques de 4 patients avec MF ont montré qu'en microscopie électronique les ganglions de ces sujets contenaient des cellules mononucléées atypiques dans les aires paracorticales alors qu'en microscopie photonique ces ganglions avaient l'aspect non spécifique d'une réticulose lipo-mélanique de PAUTRIER-WORINGER.

3<sup>o</sup>) La présence en microscopie électronique de cellules de Sézary au niveau de biopsies de rates a été rapportée par ROSAS-URIBE et coll. chez 4 de leurs 19 malades et par VARIAKOJIS et coll. chez 4 de leurs 13 patients. Ces derniers auteurs montraient que le foie était envahi dans un cas.

## 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

Nous avons observé en microscopie électronique les biopsies cutanées de trois MF (observations n<sup>os</sup> 2, 3, 4). Dans les 3 cas, le type cellulaire prédominant était constitué de cellules au noyau très contourné, avec de profondes incisures, ayant l'aspect typique de la cellule





de Sézary. Dans l'observation n° 4 la quasi-totalité des cellules lymphoïdes avaient cet aspect. Par contre, dans l'observation n° 2, les noyaux plus ou moins indentés des cellules lymphoïdes avaient un aspect "polymorphe". Chez le malade n° 4, les cellules atypiques proliférantes présentaient fréquemment, à leur périphérie, des microvillosités cytoplasmiques. Ceci avait été déjà noté par ROSAS-URIBE et coll. (257).

En dehors de ces cellules lymphoïdes atypiques, nous avons pu observer : 1°) des histiocytes macrophages (observations n°s 2, 3) d'aspect normal comme l'a signalé LUTZNER (217) ; 2°) des mastocytes (observations n°s 2, 3) comme l'a rapporté CROSTI (86), 3°) des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (observation n° 4 comme l'ont indiqué ROSAS-URIBE et coll. (257).

## 6) CONCLUSION.

Les études immunologiques et ultrastructurales réalisées chez quatre patients atteints de MF nous ont permis de montrer :

- le caractère T prédominant des cellules constituant les infiltrats cutanés,
- la présence d'une majorité de cellules ayant, en microscopie électronique, un aspect identique à celui des cellules décrites par LUTZNER dans le syndrome de Sézary,
- la fréquence d'un taux élevé d'IgE sérique et d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire chez ces malades.

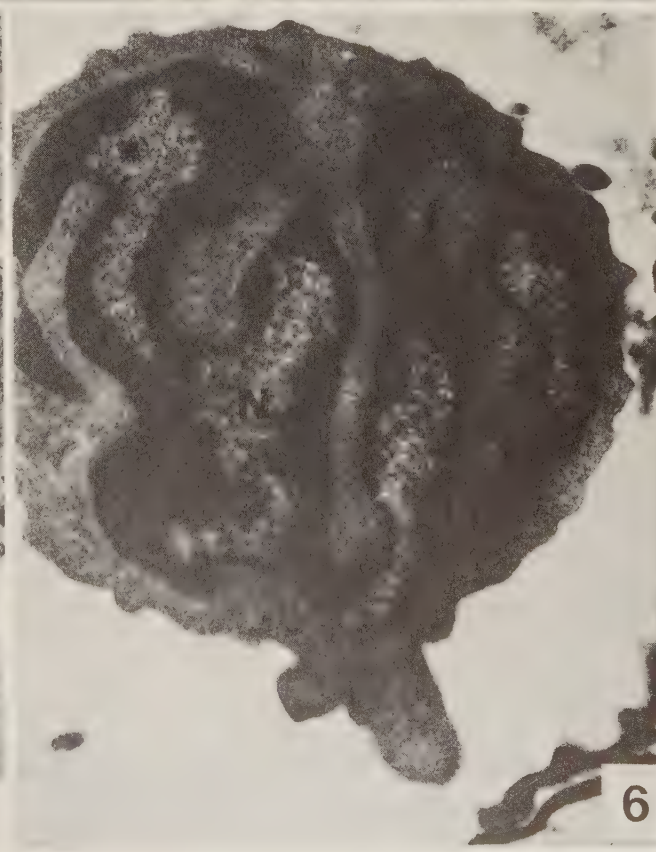
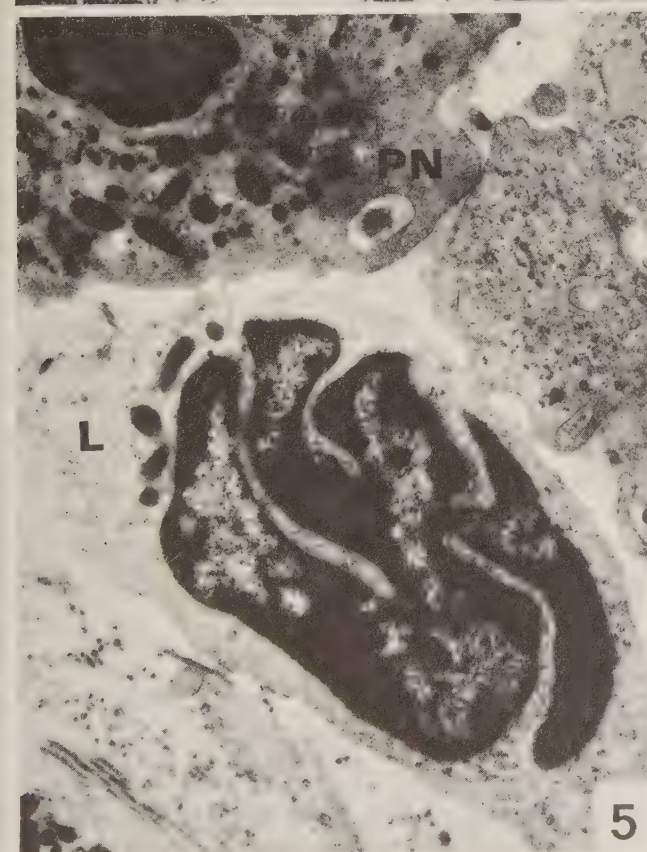
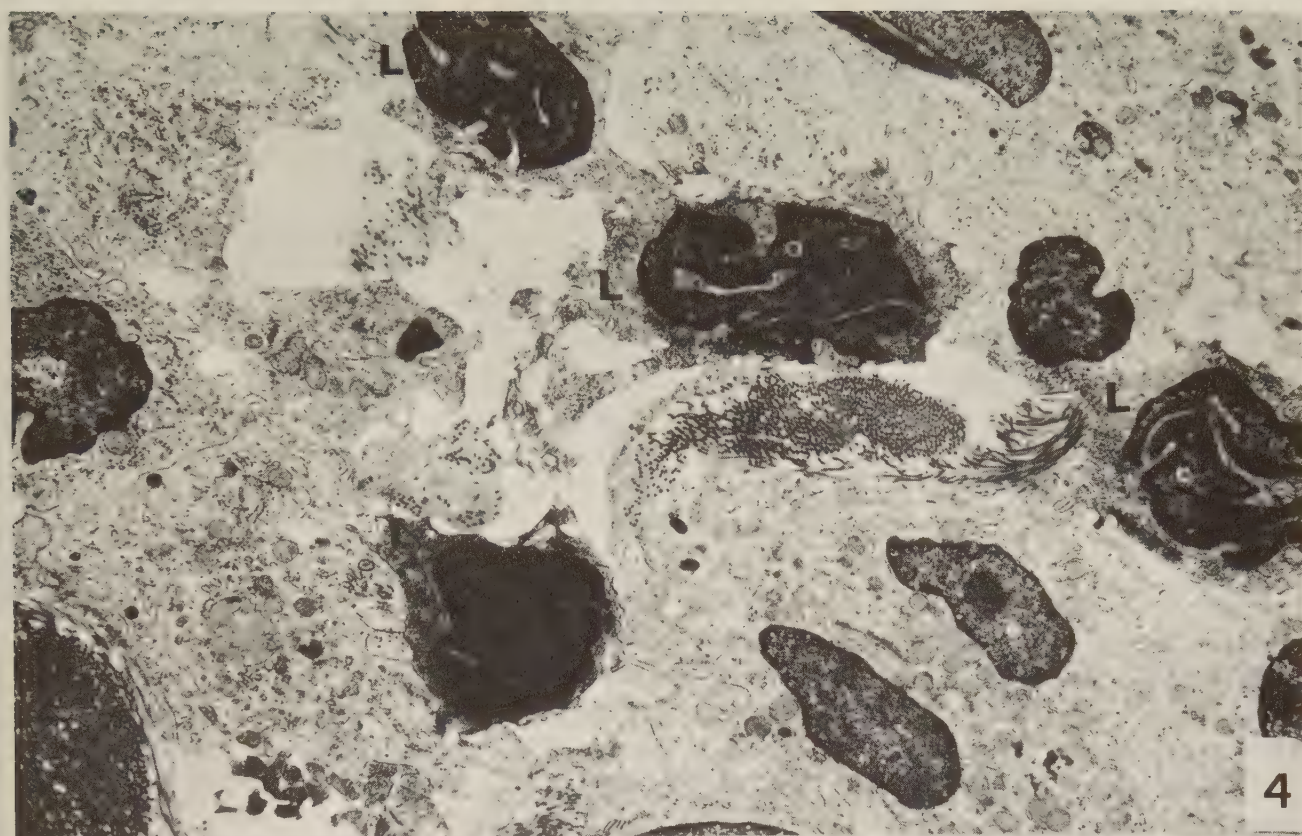


## PLANCHE II

### LYMPHOMES CUTANES MALINS EPIDERMOTROPES

#### MYCOSIS FONGOIDE

- Fig. 4 : Infiltrat dermique superficiel à faible grossissement montrant une majorité de cellules lymphoïdes (L) à noyau très contourné. X 5800 (observation n°2)
- Fig. 5 : Infiltrat dermique. Cellule lymphoïde (L). Polynucléaire (PN)  
X 15500 (Observation n° 3)
- Fig. 6 : Cellule du mycosis montrant l'aspect caractéristique du noyau (N) X 22000  
(Observation n° 4)







## C H A P I T R E   V

\*

### LE SYNDROME DE SEZARY

#### 1) RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE.

##### *A) HISTORIQUE ET DEFINITION.*

En 1938, SEZARY et BOUVRAIN (271) rapportent la première observation d'érythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. La même année, SEZARY et coll. (272) publient la deuxième observation de cette affection connue au jourd'hui sous le nom de syndrome de Sézary. L'année suivante, BACCAREDA décrit le troisième cas sous le titre de réticulohistiocytose hyperplasique bénigne avec mélanodermie. Le quatrième cas est décrit en 1942 par SEZARY et BOLGERT (273).

En 1950, ALDERSON et coll. (8) notent les premiers le caractère "lobulé" et encoché des noyaux de ces cellules. En 1959, MAIN et coll. (223) montrent que ces cellules, appelées maintenant cellules de Sézary sont peroxydase négatives et non phagocytaires. Deux ans plus tard, TASWELL et WINKELMANN (286) émettent l'hypothèse de l'origine lymphocytaire de la cellule de Sézary. En 1964, FLEISCHMAJER et EISENBERG (131) sont les premiers à insister sur les relations entre le syndrome de Sézary et les lymphomes. Avec l'étude ultrastructurale de la cellule de Sézary par LUTZNER et JORDAN (216) en 1968, commence l'histoire moderne de la conception de ce syndrome.

Le syndrome de Sézary se définit comme un lymphome cutané malin épidermotrope à cellules T, caractérisé par une érythrodermie et la présence dans le sang et la peau de cellules de Sézary.

##### *B) ETIOLOGIE.*

Il s'agit d'une maladie rare, environ deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (44). L'âge de début de la maladie varie entre 34 et 75 ans chez les 7 malades de TASWELL et WINKELMANN (286). L'âge moyen d'apparition de l'érythrodermie est moins avancé chez les femmes (55 ans) que chez les hommes (63 ans) dans les 28 cas rapportés par WINKELMANN (309). Des constatations inverses sont faites par EDELSON et coll. (115) : 42 ans pour les hommes, 54 ans pour les femmes.

##### *C) CLINIQUE.*

Un tableau de "pré-Sézary Erythroderma Syndrome" a été défini, en 1974, par WINKELMANN et coll. (310). Il associe à un tableau clinique comprenant toujours une érythrodermie et un prurit sévère et plus ou moins fréquemment une kératodermie palmo-plantaire, une alopecie, et des adénopathies, un tableau hématologique comprenant une lymphocytose normale et moins de 10 % de cellules de Sézary circulantes.





Les principales manifestations cliniques et leur fréquence dans une série de 28 cas ont été publiées par WINKELMANN (309). Nous les reproduisons sur le tableau ci-dessous :

| Symptomes         | Nombre | %   |
|-------------------|--------|-----|
| Erythrodermie     | 28     | 100 |
| Oedème            | 28     | 100 |
| Prurit            | 28     | 100 |
| Adénopathie       | 16     | 57  |
| Hépatomégalie     | 10     | 36  |
| Alopécie          | 9      | 32  |
| Onychodystrophie  | 9      | 32  |
| Kératodermie      | 8      | 29  |
| Hyperpigmentation | 3      | 11  |
| Excoriation       | 2      | 7   |

L'hyperpigmentation observée ici est de type mélano-érythrodermie alors que dans le cas de HUNDEIKER et LOFFLER (178), elle est de type hémossidérinique (conséquence d'un purpura symptomatique).

#### D) FORMES CLINIQUES

On a rapporté des cas de syndromes de Sézary associés

- à une mucinose folliculaire généralisée : DEGOS et coll. (97),
- à une atteinte cérébrale : GERSTENBRAND et coll. (147),
- à une arthropathie et à des signes d'occlusion vasculaire périphérique : PARADINAS et HARRISON (239),
- à une hépato-néphrite : EDELSON et coll. (115).

#### E) LES DONNEES HEMATOLOGIQUES.

##### 1) Sang périphérique.

Qu'il s'agisse de cas rapportés isolément (106, 194) ou de séries de malades, on trouve toujours une hyperleucocytose variant entre 12 000 et 30 000 GB/millimètre cube, avec un pourcentage de cellules de Sézary compris entre 25 et 80 %. Le nombre de GB peut dépasser 100 000/millimètre cube comme dans les deux cas rapportés par EDELSON (115). Le pourcentage de cellules de Sézary dépasse alors 80 % (129). Une hyperleucocytose avec un taux notable de cellules de Sézary est retrouvée aussi lorsqu'il s'agit de petites cellules circulantes (254). Le plus souvent, on note une nette prédominance soit des grandes, soit des petites cellules, mais, chez quelques malades, on remarque un mélange de cellules des deux catégories (129).



## 2) Moëlle.

L'intégrité de la moëlle avait été soulignée par Sézary lui-même. Cette absence de cellules de Sézary sur les frottis de moëlle est également notée par KOVARY et coll. (194) dans une observation, par TASWELL et WINKELMANN (286) dans 7 observations, par WINKELMANN (309) dans 28 observations.

Cette notion a été contestée dès 1959 par BUREAU et coll. (58). La présence de cellules de Sézary sur les frottis de moëlle a été notée 3 fois sur 13 par EDELSON (115), 2 fois sur 4 par Sylvie RESTOUT dans sa thèse (254), et 8 fois sur 25 par FLANDRIN et BROUET (129) qui signalent que cette atteinte médullaire est particulièrement évidente chez les malades nettement "leucémiques".

Les études cytogénétiques et cytophotométriques réalisées sur les cellules lymphoïdes sanguines et médullaires ont permis à LUTZNER et coll. (219) de montrer que les lymphocytes anormaux observés dans la moëlle ne dérivent pas de la moëlle elle-même mais représentent une simple contamination à partir des lymphocytes circulants.

## F) CYTOLOGIE.

### 1) Cytomorphologie.

L'examen des frottis de sang colorés au May-Grunwald-Giemsa permet de reconnaître aisément la cellule de Sézary : FLANDRIN et BROUET (129). Il s'agit d'une cellule de grande dimension (12 à 14 microns). Le noyau de grande taille qui occupe au moins les 4/5 de la cellule est rond ou ovale, avec une chromatine dense parcourue de sillons en "coups d'ongle" dessinés sur la surface nucléaire. Les nucléoles sont peu visibles ou le plus souvent absents. Le cytoplasme a une basophilie modérée et un aspect hyalin, il forme une bande étroite autour du noyau (220). Habituellement aucune granulation n'est visible (77). L'aspect "sillonné" du noyau signalé par TASWELL et WINKELMANN (286) est l'image la plus utile pour le diagnostic ; cet aspect correspond à la projection superposée des échancrures nucléaires décrites en microscopie électronique par LUTZNER et JORDAN (216) (aspect cérébriforme).

D'autres cellules plus petites sont souvent difficiles à distinguer des lymphocytes normaux : FLANDRIN et BROUET (127) : elles ont à peu près les mêmes dimensions (8 à 11 microns) (115), la même taille nucléaire et le même aspect cytoplasmique. Chez quelques malades, des vacuoles cytoplasmiques entourant le noyau peuvent être observées (286). Cette "petite variante" de la cellule de Sézary, décrite par LUTZNER et coll. (219) se différencie surtout des lymphocytes normaux par l'existence d'un ou deux sillons venant barrer la surface nucléaire, il faut remarquer par contre qu'habituellement aucune encoche profonde ne vient modifier le profil nucléaire qui reste arrondi. L'aspectultrastructural Sézaryforme de ces cellules de LUTZNER FLANDRIN a été clairement démontré par GOMEZ ORBANEJA et coll. (153)

Indice de contour nucléaire : c'est le rapport de la circonférence du noyau à la racine carrée de la section du noyau. Les lymphocytes ayant un indice supérieur à une valeur critique sont pour LITOVITZ et LUTZNER (208) pathognomoniques du syndrome de Sézary

### 2) Cytochimie.

MAIN et coll. (223) montraient dès 1959 que les cellules de Sézary sont peroxydase





négatives et non phagocytaires. Ils ont donc été les premiers à supposer que la cellule de Sézary pouvait avoir une origine lymphocytaire. On trouve un certain nombre de cellules de Sézary contenant des granulations PAS positives (37) diastase sensible (129) ou diastase résistante (106).

FLANDRIN et DANIEL (128), KOVARY et coll. (194) trouvent un pourcentage élevé de cellules de Sézary glucuronidases et phosphatase acide positives.

### 3) *Cytophotométrie et cytogénétique.*

En 1971, CROSSEN et coll. (84) montraient pour la première fois que les cellules de Sézary sont hétéroplôïdes. Depuis lors, elles ont été rapportées comme hyperdiploïdes (51) (106) (218), hypodiploïdes (102) ou hypertétraploïdes (249).

Etudiant le contenu en DNA et le nombre de chromosomes de cellules de Sézary, LUTZNER et coll. (219) ont pu montrer que les cellules dans leur "petite variante" sont pseudodiploïdes et les cellules dans leur "grande variante" pseudotétraploïdes. De nombreux chromosomes marqueurs ont été retrouvés par tous les auteurs. Pour PRUNIERAS et coll. (251), l'analyse de la structure des chromosomes marqueurs, en particulier par les méthodes de banding, devrait permettre dans l'avenir de savoir si les remaniements internes du caryotype obéissent à une cinétique identique d'un cas à l'autre.

En 1976, WHANG-PENG et coll. (307), reprenant les études faites dans onze centres différents, concluent qu'une chimiothérapie précoce devrait avoir pour but essentiel l'éradication de ces cellules hétéroplôïdes.

## G) *HISTOLOGIE.*

### 1) *Cutanée.*

L'histologie dans le syndrome de Sézary (206) montre, dans le derme superficiel, un infiltrat dense composé, en plus d'un nombre variable de cellules de Sézary, de cellules lymphoïdes, d'histiocytes, de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, de plasmocytes enfin. La cellule de Sézary dans le derme ne se distingue pas de la cellule du mycosis telle qu'on la voit au stade des plaques du MF avec son noyau hyperchromatique de forme irrégulière. Ces cellules sont plus facilement reconnues sur les sections semi-fines des coupes de matériel inclus dans du plastic préparé pour la microscopie électronique (220). L'idéal serait d'avoir recours aux inclusions en résine époxy avec coloration trichromique, qui permettent une approche cytologique remarquablement précise : BRYON (55).

Pour HOLDAWAY et WINKELMANN (171), l'aspect le plus caractéristique est celui d'un infiltrat en bande monomorphe composé de lymphocytes matures ne montrant aucune accentuation ni périvasculaire ni périannexielle. Mme. BONVALET et coll. (35) montrent que la particularité de cet infiltrat vient de ses caractères cytologiques dont l'aspect monomorphe n'existe qu'à un faible grossissement. Pour LUTZNER et coll. (220), l'aspect histologique du syndrome de Sézary est le plus souvent impossible à distinguer de celui du MF. En effet, comme dans le MF, on trouve fréquemment, au niveau de l'épiderme (115), des micro-abcès de PAUTRIER contenant des cellules de Sézary.





## 2) Ganglionnaire.

Les ganglions hypertrophiés peuvent montrer seulement un aspect de réticulose lipo-mélanique de PAUTRIER-WORINGER (131). Dans les autres cas cependant, l'architecture ganglionnaire est altérée ; on trouve alors essentiellement des lymphocytes et des cellules de Sézary (114). CHELLOUL et coll. (70) étudiant la pathologie ganglionnaire dans les dermatoses avec cellules de Sézary circulantes, montrent que la prolifération tumorale infiltre d'abord les zones périfolliculaires, puis s'accompagne d'une atrophie des follicules lymphoïdes — atrophie que l'on retrouve dans tous les cas de LUTZNER et coll. sauf 2 (115) — avant de réaliser une atteinte de type leucémique. Le stade ultime est caractérisé par une atteinte massive diffuse, détruisant l'architecture ganglionnaire (forme sarcomateuse).

## H) DIAGNOSTIC.

1) *Le diagnostic positif* ne pose pas de problème pourvu que le clinicien pense à demander au cytologiste de rechercher la présence de cellules de Sézary circulantes.

2) *Le diagnostic différentiel* se pose essentiellement avec la leucémie lymphoïde chronique à cellules T. Ce diagnostic différentiel se pose d'autant plus qu'il ressort des données concernant 11 leucémies lymphoïdes chroniques à cellules T rapportées par BROUET et coll. (52) :

- que ces leucémies sont caractérisées par un envahissement sanguin et médullaire modéré,
- que les lymphocytes sanguins de ces malades leucémiques ont pour la plupart une activité beta glucoronidase et phosphatase acide.
- que, dans 4 cas, il existe une localisation cutanée leucémique sous forme d'érythrodermie, de lésions de la face et des oreilles, de nodules cutanés multiples enfin.

## I) EVOLUTION.

A titre indicatif, signalons :

- que 5 des 7 malades de TASWELL et WINKELMANN (286) sont morts après 4 à 6 ans d'évolution de leur maladie, apparemment de cachexie.
- que les causes des décès de 15 des 28 malades de HOLDAWAY et WINKELMANN (171) sont les suivantes : 5 malades sont morts de leur lymphome, 3 de la toxicité liée à la chimiothérapie, 6 de maladies infectieuses ou cardiovasculaires, 1 pour une raison inconnue.
- que lorsque EDELSON et coll. (115) publient les résultats des investigations faites chez 13 malades (avec syndrome de Sézary), 6 de ces malades sont décédés, 4 par extension du processus malin et 2 pour des raisons inconnues.

## J) TRAITEMENT.

Le traitement de choix du syndrome de Sézary est, selon WINKELMANN et coll



(310), l'association chlorambucil-prednisone. Utilisant ce protocole thérapeutique, DJALDETTI et coll. (107) ont obtenu une nette amélioration de l'état cutané de leur malade mais n'ont constaté aucune modification notable sur le plan hématologique.

La caryolysine a procuré à DING et coll. (106) de bons résultats aussi bien en application locale qu'en injections intra-tumorales ou intra-veineuses.

Un traitement par leucophérèse a été utilisé par EDELSON et coll. (116), TAN et coll. (285). Ce traitement permet d'obtenir une réduction du nombre de cellules de Sézary circulantes et une diminution des lésions cutanées (113). ZUCKER-FRANKLIN (325) recommande les leucophérèses chez tous les malades avec hyperleucocytose.

Signalons enfin la technique d'irradiations extracorporelles utilisée par KOVARY et coll. (194).

## 2) LES DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES DANS LE SYNDROME DE SEZARY.

### A) IMMUNOGLOBULINES SERIQUES.

Les malades avec lymphomes cutanés à cellules T ont des taux normaux ou élevés d'immunoglobulines sériques même si le nombre total de lymphocytes B est réduit (220) (324). Seuls, ILIESCU et coll. (179) ont observé, dans un cas d'érythrodermie de Sézary, des concentrations sériques abaissées d'IgA, d'IgG et d'IgM. FUREY et coll. (142) ont noté un taux d'IgA très élevé (1300 mg % ml) chez un patient avec syndrome de Sézary.

KOVARY et coll. ont décrit le premier cas de gammopathie monoclonale (paraprotéine IgG 1 kappa) non myélomateuse au cours d'un syndrome de Sézary.

### B) PROPRIETES FONCTIONNELLES DES CELLULES DE SEZARY.

En 1971, CROSSEN et coll. (84), en montrant que les cellules de Sézary de leur malade répondaient à la stimulation in vitro par la phytohémagglutinine, apportaient la première preuve de la nature lymphocytaire de la cellule de Sézary.

Etudiant les propriétés fonctionnelles in vitro des cellules de Sézary de 7 malades, EDELSON et coll. (115) ont pu montrer :

1<sup>0</sup>) que ces cellules de Sézary n'avaient pas répondu à des mitogènes in vivo (faible incorporation spontanée de la thymidine tritiée in vitro).

2<sup>0</sup>) que, dans la majorité des cas, ces cellules répondaient bien aux mitogènes — comme dans les cas de DING et coll. (106), CROSSEN et coll. (84), LUTZNER et coll. (219) — et aux cellules allogéniques en culture mixte lymphocytaire.

3<sup>0</sup>) qu'un défaut de réponse des cellules de Sézary était trouvé chez 2 malades. Il s'agissait donc soit de cellules provenant de populations non répondantes, soit de cellules ayant perdu la possibilité de répondre à des stimuli variés.

Pour LUTZNER et coll. (220) et pour KOVARY et coll. (194), ce sont les petites cellules de Sézary qui ne répondent pas aux mitogènes.





Des études sur la capacité de synthèse des cellules de Sézary ont permis à DJALDETI et coll. (107) de montrer une augmentation de la capacité de synthèse des protéines et du RNA de ces cellules par rapport à celle des lymphocytes normaux ; ils n'ont noté aucune différence entre ces deux populations cellulaires quant à leur capacité de synthèse du DNA.

Dans un autre article, en 1976, Richard L. EDELSON (114) fait état des résultats d'une étude extrêmement complète des propriétés fonctionnelles des cellules de Sézary de 8 malades. Il montre d'abord que les cellules T néoplasiques de chacun des malades sont fonctionnellement anormales, ensuite que les cellules T leucémiques de chaque malade réagissent différemment de celles des autres malades, ceci indiquant l'hétérogénéité du groupe ; il montre enfin la présence de MIF chez les 6 malades chez lesquels il a été recherché. YOSHIDA et coll. (318) ont d'ailleurs émis l'hypothèse que la production de tels médiateurs chimiques au niveau de la peau pourrait être responsable de l'érythrodermie.

### C) DONNEES IMMUNOCYTOLOGIQUES.

#### 1) Au niveau du sang circulant.

En 1973, la preuve de la nature lymphocytaire T de la cellule de Sézary est apportée :

— par BROOME et coll. (50) qui montrent l'absence d'Ig de membrane et de récepteurs pour les fractions C3b et C3d du complément à la surface des cellules de Sézary.

— par BROUET, FLANDRIN et SELIGMANN (51) qui montrent la capacité des cellules de Sézary de former des rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton.

Dans le syndrome de Sézary, toutes les études concordent pour montrer qu'il existe au niveau du sang périphérique :

— un taux de cellules avec marqueurs B inférieur à la normale (125, 210), que ces études reposent sur le taux de rosettes EAC (116), ou sur la détection des immunoglobulines de membrane (106) (129).

— un taux de cellules avec marqueurs T supérieur à la normale, qu'il s'agisse des cellules formant des rosettes E (125) (210) ou des cellules possédant l'antigène HTLA (106) (116) (127).

En définitive, les propriétés de membrane des cellules de Sézary sont bien celles de lymphocytes T (50) (51) (73) (115) (220) (324).

BRODER et coll. (49) définissent même le syndrome de Sézary comme une prolifération maligne de cellules T helpers, les cellules de Sézary étant capables de coopérer avec les cellules B pour la production des molécules d'immunoglobulines.

L'addition de cellules de Sézary à une suspension purifiée de lymphocytes B normaux détermine une agumentation (6 à 30 fois) de la synthèse d'immunoglobulines en présence de "pokeweed" mitogène. Cette production ne traduirait pas un simple effet allogénique. Chez la souris, grâce aux antigènes Ly, on peut distinguer la sous-population des T helpers (Ly 1 +) de celle des T suppresseurs (Ly 2 + 3 +) (63). BRODER et coll. (49) émettent donc l'hypothèse que les cellules de Sézary pourraient correspondre à une prolifération de lymphocytes T helpers, comparables, chez la souris, à la population porteuse de l'antigène Ly 1 +.





## 2) Dans les cellules extraites des infiltrats cutanés :

— BURG et BRAUN-FALCO (60) ont trouvé 9 % de cellules B et 35 % de cellules T ; ces résultats sont identiques à ceux qu'ils trouvent dans le MF au stade des plaques (61)

— DING et coll. (106) ne trouvent aucune cellule marquée par un sérum anti-immunoglobulines, alors que toutes les cellules sont marquées par un sérum anti-thymocytes.

— EDELSON ne trouve que des cellules T tant au niveau de la peau qu'au niveau du ganglion (116).

D. SCHMITT, J. VIAC et J. THIVOLET (264) ont utilisé, pour identifier les cellules extraites d'un infiltrat cutané de syndrome de Sézary, un antisérum de cheval rendu spécifique pour les lymphocytes T humains ; ce sérum anti HTLA couplé à la peroxydase marquait toutes les cellules ayant les caractéristiques morphologiques des cellules de Sézary, ce qui confirme leur origine thymo-dépendante.

## 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOCYTOLOGIQUES.

A) Chez la malade n° 7 15 % seulement des lymphocytes circulants sont des CFR-E et 1 % sont porteurs d'immunoglobulines de surface.

De nombreux autres cas ont été rapportés où les cellules de Sézary ne forment pas de rosette E. Citons, à titre d'exemple, le malade n° 7 d'EDELSON (115), les malades n° 2, n° 4, et n° 8 de ZUCKER-FRANKLIN (323) et les malades n° 10 et n° 25 de FLANDRIN et BROUET (127). En effet, chez tous ces malades, le nombre de cellules circulantes porteuses d'IgS est inférieur ou égal à 3 % et le nombre de CFR-E inférieur ou égal à 40 %

Ces résultats peuvent être interprétés de deux façons :

*Première interprétation* : ces cellules dépourvues d'IgS et incapables de former des rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton se présentent comme des cellules immunologiquement "nulles" (324).

*Deuxième interprétation* : au niveau du thymus, la cellule médullaire qui va devenir le lymphocyte T acquiert sur sa membrane l'antigène HTLA. Ce n'est qu'ultérieurement que ce lymphocyte acquerra la capacité de lier sur sa membrane des globules rouges de mouton pour former des rosettes E. En tenant compte de ces données, on peut penser que les cellules de notre malade sont bien des lymphocytes T mais que ces lymphocytes T ont proliféré avant d'avoir acquis la propriété de former des rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton.

Alors que nous n'avons aucun argument en faveur de la première interprétation, le cas n° 7 d'EDELSON (115) va dans le sens de la seconde. En effet, si seulement 28 % des lymphocytes périphériques du malade n° 7 d'EDELSON étaient des CFR-E, par contre 89 % de ces lymphocytes étaient détectés par le sérum anti T.

B) Le taux de CFR-E dans le sang périphérique du sujet n° 6 peut aussi conduire à penser que toutes les cellules de Sézary ne forment pas des rosettes E.

Il faut remarquer que la majorité des cellules extraites de l'infiltrat cutané présente l'aspect morphologique de la cellule de Sézary, fixe le conjugué anti T-péroxydase et forme des



rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton.

Dans l'infiltrat cutané, le pourcentage des cellules ayant les caractères de lymphocytes B est encore plus faible que dans le sang périphérique. Cette diminution des lymphocytes B circulants ne pourrait être que relative, comme le suggèrent BROUET et coll. (51) qui n'ont pas observé de modification dans la distribution des chaînes lourdes et légères.

#### 4) DONNEES DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE DANS LE SYNDROME DE SEZARY.

Au microscope électronique à transmission, les cellules de Sézary circulantes ont un noyau très caractéristique. Ce noyau (216) est très sinueux, profondément indenté, ce qui lui donne en reconstitution tri-dimensionnelle un aspect convoluté, cérébriforme. La nature cérébriforme du noyau a été confirmée par les observations en microscopie électronique de cryocorrosion (282). L'aspect général du noyau de la cellule de Sézary résulte probablement d'invaginations profondes de la membrane nucléaire à l'intérieur du noyau (282). L'hétérochromatine est condensée à la périphérie du noyau. Il existe des amincissements de la chromatine tels que parfois les feuillettes internes de la membrane nucléaire se trouvent en contact (251). Le cytoplasme semble normal bien que ZUCKER-FRANKLIN (324) ait rapporté la présence de fibrilles intra cytoplasmiques.

Pour EDELSON et coll. (115), l'ultrastructure montre trois types de cellules de Sézary. Le premier groupe typique de cellules de Sézary a été décrit ci-dessus. Le deuxième groupe est fait de cellules de la taille de petits lymphocytes et aux irrégularités nucléaires moins marquées. Ces cellules sont caractéristiques de la "petite variante" cellulaire du syndrome de Sézary (219). Le troisième groupe est fait de cellules de la taille de petits lymphocytes avec un noyau généralement rond ou ovale et de fréquentes expansions cytoplasmiques ou "uropodes".

Dès 1968, LUTZNER et JORDAN (216) montraient que, dans le syndrome de Sézary, les cellules infiltrant la peau et les ganglions avaient le même aspect ultrastructural typique que les cellules circulantes. Ils montraient en particulier que les cellules présentes dans les microabcès de PAUTRIER avaient le noyau sinueux et indenté typique de la cellule de Sézary.

#### 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

##### A) LES BIOPSIES CUTANÉES EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE STANDARD

Nous avons observé en microscopie électronique les biopsies cutanées de deux malades présentant un syndrome de Sézary. (observations n° 6 et n° 7). Dans les deux cas, le type cellulaire prédominant au niveau de l'infiltrat dermique avait toutes les caractéristiques ultrastructurales des cellules décrites par LUTZNER et JORDAN en 1968 dans le syndrome de Sézary.

##### B) ETUDE DES LYMPHOCYTES DU SANG PERIPHERIQUE AVEC LE CONJUGUE Fab PEROXYDASE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

Dans le sang périphérique, les lymphocytes porteurs d'IgS montrent un dépôt dense aux électrons disposé sur toute leur membrane plasmique (290) ; ce marquage continu et régulier souligne de façon nette les villosités des lymphocytes B. Parmi les lymphocytes non porteurs d'IgS, il existe une quantité très importante de lymphocytes présentant un contour irrégulier avec villosités et un noyau polylobé, morphologie comparable à celle de la cellule de Sézary.





**C) ETUDE DES LYMPHOCYTES EXTRAITS DE L'INFILTRAT AVEC LES CONJUGUES F ab PEROXYDASE ET ANTI-HTLA PEROXYDASE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.**

Sur la suspension extraite de l'infiltrat cutané, nous n'avons pas observé de cellules porteuses d'IgS fixant le conjugué F-ab-péroxydase. Toutes les cellules lymphoïdes présentent un aspect villeux et un noyau contourné. Certaines sont de grande taille avec un noyau très contourné.

Avec le conjugué anti-T-péroxydase, la majorité des cellules marquées ont une morphologie typique de la cellule de Sézary : noyau fortement encoché, polylobé, souvent très volumineux. Ces cellules montrent un fin marquage de surface dont l'intensité est irrégulière et la disposition parfois discontinue ; le marquage souligne nettement l'aspect villeux de la membrane plasmatique.

Nos observations en immunomarquage enzymatique nous ont permis de mettre en évidence des antigènes spécifiques sur la membrane plasmique grâce à l'utilisation du conjugué anti T-péroxydase et donc de confirmer la nature thymo-dépendante de la cellule de Sézary. A l'opposé, les marquages par le composé Fab-péroxydase montrent l'absence des récepteurs membranaires ou sous-membranaires observés sur les lymphocytes B normaux ou pathologiques (261) (262). Ces techniques précisent en outre la morphologie de la cellule dont la membrane plasmique a un aspect intermédiaire entre celui des lymphocytes T et B normaux, ce qui avait été noté par les techniques de cryodécapage (282).

## 6) CONCLUSION

Les études immunocytologiques et ultrastructurales réalisées dans deux cas de syndrome de Sézary nous ont permis :

1<sup>0</sup>) de confirmer la nature T des cellules infiltrant la peau puisque nous avons obtenu :

— un taux élevé de cellules capables de former des rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton.

— un marquage de membrane de ces cellules à l'aide d'un sérum anti HTLA couplé à la peroxydase.

2<sup>0</sup>) d'identifier en microscopie électronique les cellules dermiques possédant des antigènes HTLA de membrane comme étant des cellules de Sézary typiques.

3<sup>0</sup>) de constater la similitude d'aspect ultrastructural des infiltrats caractérisant le MF et le SS.

Nous assimilons donc le syndrome de Sézary à la phase "leucémoïde" du MF de type érythrodermique.



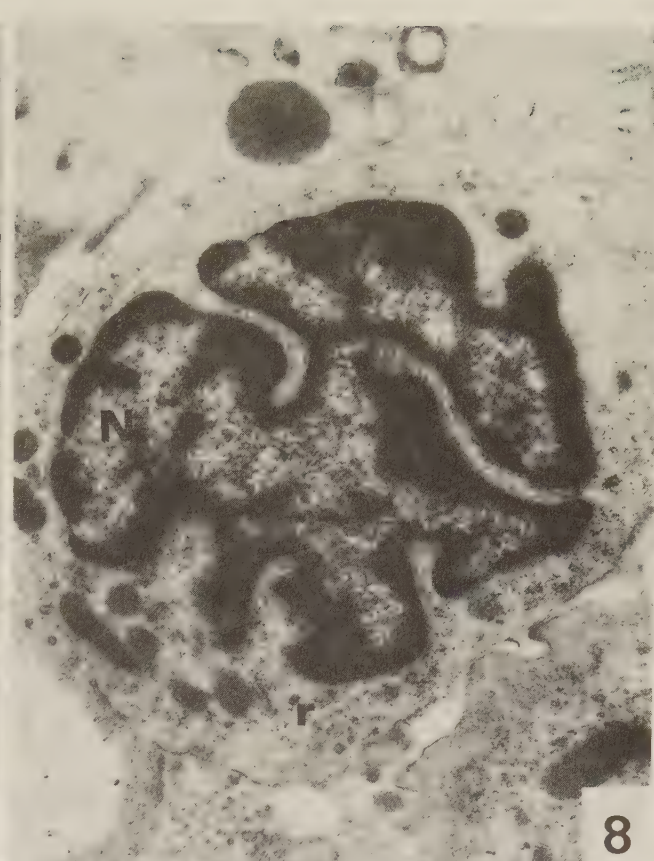
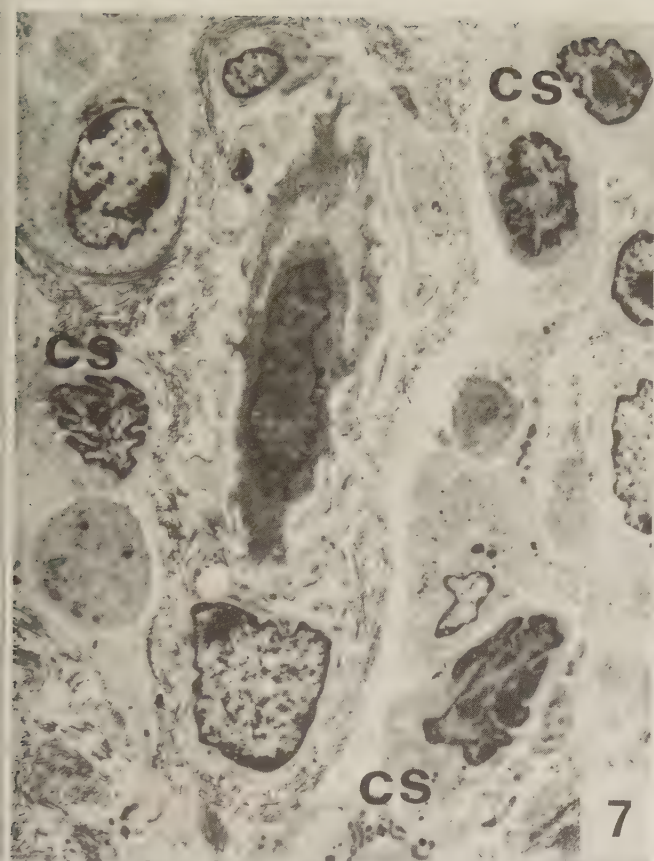
### PLANCHE III

#### LYMPHOMES CUTANES MALINS EPIDERMOTROPES

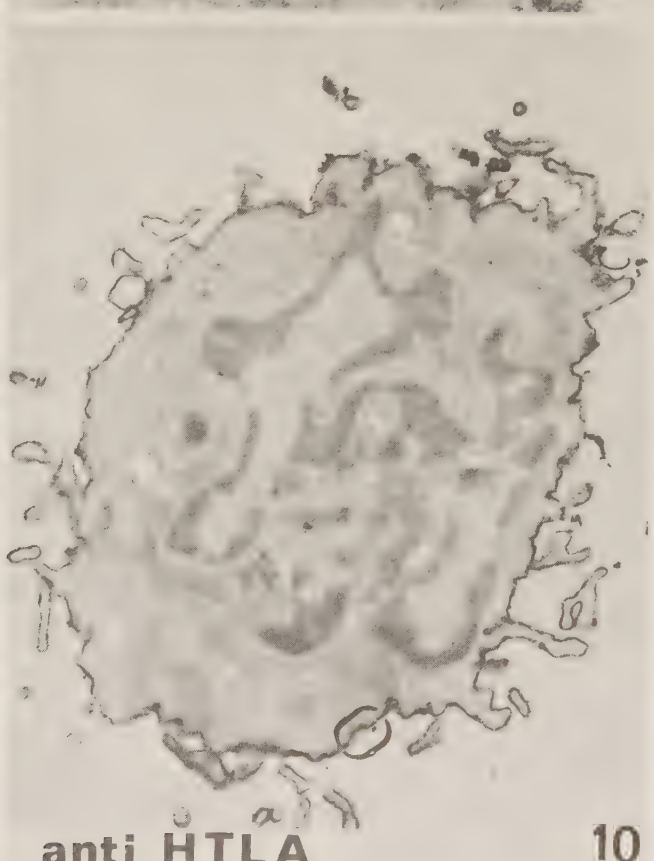
#### SYNDROME DE SEZARY

- Fig. 7 : Infiltrat dermique superficiel à faible grossissement montrant une majorité de cellules de Sézary (CS)  
X 4000 (Observation n° 7)
- Fig. 8 : Détail de l'aspect du noyau (N) de la cellule de Sézary. (r) : ribosomes libres  
X 11200 (Observation n° 6)
- Fig. 9 : Cellule de Sézary extraite de la peau présentant un marquage de membrane négatif (parenthèse) avec un conjugué anti-immunoglobulines (F ab-Po anti Ig).  
X 12460 (Observation n° 6)
- Fig. 10 : Cellule de Sézary extraite de la peau présentant un marquage de membrane positif (parenthèse) avec un sérum anti-HTLA X 10000 (Observation n° 6)





**Fab-P<sub>0</sub> anti Ig**



**anti HTLA**



## CHAPITRE VI

\*

### LES LYMPHOMES CUTANES MALINS NON EPIDERMOTROPES

#### 1) ETUDE ANATOMO-CLINIQUE.

##### A) DEFINITION.

Les localisations cutanées spécifiques des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) peuvent soit faire partie du tableau clinique d'un lymphome ganglionnaire bien individualisé, soit — et elles en prennent d'autant plus d'importance — être le signe révélateur de ce lymphome. Les hématologistes parlent dans le premier cas de localisation cutanée de LMNH, dans le deuxième cas de LMNH à point de départ extra-ganglionnaire, cutané en l'occurrence. Les dermatologistes parlent de réticuloses cutanées dans les deux cas et plus volontiers dans le second cas de réticulose cutanée stricto sensu.

Nous rassemblons sous la dénomination de lymphomes cutanés malins non épidermotropes ces lymphomes (ou réticuloses malignes) qui s'opposent cliniquement et histologiquement aussi bien au mycosis fongoïde qu'au syndrome de Sézary (lymphomes que nous groupons sous le terme de lymphomes cutanés épidermotropes).

##### B) ETIOLOGIE.

LAGARDE et coll. (196) étudiant 629 lymphomes malins, trouvent des localisations cutanées dans 3,9 % des cas. Si l'on considère les seuls LMNH, le pourcentage des localisations cutanées est alors de 6,7 %. La fréquence des localisations cutanées est donc supérieure dans les LMNH à ce qu'elle est dans la maladie de Hodgkin.

En 1972, FREEMAN et coll. (133) sur 8767 nouveaux LMNH collectés par le "End Results Group of Cancer Registries" en retiennent 2104 d'origine extra-ganglionnaire. 637 cas d'origine extra-ganglionnaire avec localisation d'emblée double sont exclus puisque, dans ces cas, il n'est pas possible de connaître le point de départ du lymphome. Il reste donc 1467 LMNH d'origine extra-ganglionnaire. 110 d'entre eux sont localisés à la peau. De cette étude précise, il ressort que les LMNH ont un point de départ apparemment cutané dans seulement 1,2 % des cas.

##### C) CLINIQUE.

###### 1<sup>o</sup> Les signes cutanés.

Les lymphomes non épidermotropes sont beaucoup moins souvent précédés par une dermatose pré-existante que les lymphomes épidermotropes. Cette dermatose précédant le lymphome peut consister en une dermatite eczématiforme (90), ou psoriasiforme (95), un psoriasis (96) ou un parapsoriasis lichénoïde (69) (236).





Les lésions cutanées peuvent revêtir l'aspect :

- de macules érythémateuses (92),
- de lésions érythémato-squameuses psoriasiformes (94),
- de plaques infiltrées rouge violacé (274) (155).

Mais le plus souvent, il s'agit de lésions papulo-nodulaires, parfois un peu jaunâtres, le plus souvent rouge violacé : DEGOS et coll. (96), LONG et coll. (213), OOTA et coll. (236).

Enfin, ces lésions peuvent être d'emblée tumorales ou revêtir l'aspect d'une érythrodermie (92).

2) L'absence de prurit est *un signe clinique* essentiel, retrouvé par tous les auteurs, sauf en cas d'érythrodermie.

### 3) *L'atteinte ganglionnaire.*

Des adénopathies palpables sont signalées dans la majorité des cas de DEGOS et coll. (96) dès le premier examen.

Elles peuvent n'être cliniquement perceptibles que secondairement (réticuloses cutanées stricto sensu des dermatologistes). Les adénopathies cliniques apparaissent alors de 6 mois à 5 ans après l'apparition des signes cutanés (213).

## D) *BILAN ET DETERMINATION DU STADE (STAGING).*

1) *Le bilan nécessaire à la détermination du stade doit comprendre :*

- des examens de laboratoire avec : VS, phosphatases alcalines, électrophorèse des protéines,
- un examen ORL (à la recherche de lésions de l'anneau de Waldeyer et du rhinopharynx),
- une radio du cavum et des sinus de face,
- une lymphographie,
- une scintigraphie hépato-splénique,
- une biopsie hépatique et médullaire.

Il semble que la biopsie de moelle soit le meilleur examen pour apprécier l'envahissement médullaire. En effet, dans environ le tiers des cas de ELLMAN (118), les spécimens ont été positifs alors que les aspirations étaient négatives.

Dans les LMNH, l'interprétation des lymphographies est beaucoup plus facile que dans





la maladie de Hodgkin (3) bien qu'il y ait peu de comparaisons faites entre laparotomie et résultats radiologiques. Une telle étude réalisée chez 141 malades a permis à CHABNER et coll. (67) de montrer que la présence d'une dissémination de la maladie peut être détectée chez la majorité des malades avec LMNH sans avoir recours à la laparotomie.

2) La classification d'ANN-ARBOR proposée en 1971 pour la maladie de Hodgkin a été adoptée à Londres en octobre 1973 pour l'ensemble des hémato-sarcomes (296). Dans le système d'ANN-ARBOR on distingue quatre stades en fonction de l'extension de la maladie (locale, régionale, généralisée, disséminée aux tissus extra-lymphoïdes).

Un autre problème traité à ANN-ARBOR a été celui des extensions extra-lymphatiques à partir des localisations ganglionnaires. On s'est aperçu que les extensions locales par contiguïté n'ont pas la même signification que les localisations à distance ; ces dernières sont l'équivalent de métastases. En cas d'extension locale par contiguïté par contre, les survies sont comparables à celles observées chez les malades qui ont la même distribution des lésions ganglionnaires mais sans propagation extra-lymphatique.

Chaque stade se subdivise en catégories A et B, la dénomination B étant réservée aux malades présentant des signes généraux et la dénomination A à ceux n'en présentant pas. Les signes généraux pris en compte sont :

- une perte de poids inexpliquée de plus de 10 % du poids total dans les six mois précédant le diagnostic,
- une fièvre inexpliquée au-dessus de 38°.

Cette classification n'est valable qu'au moment du diagnostic, c'est-à-dire avant tout traitement (première phase perceptible de la maladie).

3) *En résumé, les lésions cutanées des LMNH correspondent en hématologie à l'une des éventualités suivantes :*

1) Stade IV lorsque l'atteinte ganglionnaire est d'emblée associée à une atteinte cutanée à distance.

2) Stade :

I<sub>E</sub> lorsqu'il existe une seule atteinte ganglionnaire avec extension (E) cutanée par contiguïté,

II<sub>E</sub> lorsqu'il existe plusieurs territoires ganglionnaires envahis du même côté du diaphragme avec, pour l'un d'entre eux, une extension cutanée par contiguïté,

III<sub>E</sub> lorsque plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme sont envahis avec, pour l'un d'entre eux, une extension par contiguïté.

3) Stade I<sub>EN</sub> lorsque la lésion cutanée (extra-nodale : EN) apparaît isolément, sans atteinte ganglionnaire cliniquement décelable.



## E) ETUDE CYTOLOGIQUE.

### 1) Cytomorphologie.

Elle est appréciée par l'étude du dermogramme (244). Non seulement celui-ci a un intérêt descriptif bien supérieur à l'examen anatomopathologique (93) en ce qui concerne la population proliférante, mais aussi il peut dans certains cas (95) permettre un diagnostic plus précoce. Mais cette cytologie ne permet pas d'identifier avec certitude l'origine des cellules.

Dans la classification lyonnaise proposée par BRYON et coll. (56), rapportée récemment par Madame GENTILHOMME (145) les principaux aspects cytologiques élémentaires qui peuvent se présenter sont :

- *dans le type 1*, une prolifération de cellules lymphocytaires bien différenciées dans un frottis soit monomorphe, comme on le voit dans les syndromes prolifératifs de type leucémie lymphoïde chronique, soit plus polymorphe : lymphoplasmocytaire.
- *dans le type 2*, une prolifération de petites cellules à chromatine plus fine, plus ou moins atypiques, parfois nettement encochées, le plus souvent sans nucléole visible et au cytoplasme peu étendu. Dans ce groupe de morphologie assez proche des leucémies aiguës lymphoblastiques de type L 1 (157), s'isole la forme anatomo-clinique particulière du lymphome à cellules T du jeune sujet constitué de cellules à noyaux plus volumineux et au dessin chromatinien parfois nettement Sézaryforme.
- *dans le type 3*, une prolifération polymorphe où se mêlent aux petites cellules des cellules de plus grande taille (au moins le double du petit lymphocyte) à chromatine hétérogène, presque toujours nucléolées, et à cytoplasme modérément abondant avec index mitotique marqué. La morphologie de ces cellules est donc assez proche de celle des leucémies aiguës lymphoblastiques de type L 2 (157).
- *dans le type 4*, une prolifération de grandes cellules au dessin chromatinien régulier, au noyau ovale ou rond avec un ou plusieurs nucléoles bien visibles, au cytoplasme régulièrement visible, très basophile (pyroninophile aux colorations spéciales), presque toujours vacuolaire. L'examen cytologique est particulièrement nécessaire à l'individualisation de ces lymphomes immunoblastiques (145).
- *dans le type 5*, une prolifération de cellules d'aspect histiocytaire parfois aisément identifiables par la taille, le rapport N/P et la structure nucléaire ou moins bien différenciées, mais dont la nature histiocytaire peut être quelquefois affirmée par la cytochimie ou l'étude ultrastructurale.

### 2) Cytochimie.

Pour BURG et BRAUN-FALCO, les cellules proliférantes des réticuloses malignes sont à la fois estérases non spécifiques et phosphatases acides positives. La réaction des phosphatases alcalines peut être trouvée occasionnellement positive. BERNENGO et coll. (25) ont pu montrer que les cellules appelées traditionnellement réticulo-histiocytes appartiennent en fait à la série monocyttaire.





### 3) Cytophotométrie.

En étudiant le contenu cellulaire en DNA sur 38 sections tissulaires de "réticuloses cutanées primitives", par la méthode de FEULGEN, JANNER et VOIGT (183) ont montré que, dans les formes matures, la distribution du DNA est essentiellement diploïde, alors que dans les formes moins matures ou franchement immatures, la distribution va du type hyperdiploïde au type hypertétraploïde.

### F) ETUDE HISTOLOGIQUE.

La structure histologique typique est constituée par un infiltrat dense et homogène situé dans le derme moyen où il forme une nappe plus ou moins continue d'où partent des coulées vers le plan profond. Le corps papillaire est habituellement respecté, formant une bande dermique superficielle relativement indemne qui isole l'infiltrat de l'épiderme (213). L'intégrité du derme superficiel et de l'épiderme, l'absence de nids cellulaires intra-épidermiques, la disposition moins rectiligne de la limite inférieure rendue irrégulière par des prolongements profonds opposent cet infiltrat à celui du MF (92).

Les caractéristiques histologiques suivantes parlent en faveur d'un lymphome plutôt que d'un infiltrat inflammatoire (206). 1<sup>o</sup>) la présence de noyaux atypiques et de mitoses, 2<sup>o</sup>) le fait que les cellules sont tassées les unes contre les autres alors que dans un infiltrat inflammatoire, elles sont séparées par de l'oedème. 3<sup>o</sup>) la fréquence de l'atteinte annexielle retrouvée dans 21 des 25 cas de LONG et coll. (213).

Le dernier caractère histologique essentiel est le monomorphisme de l'infiltrat. L'aspect cellulaire permet alors de reconnaître les différents types de lymphomes. Mais devant un infiltrat cutané composé de lymphocytes matures, il est impossible de trancher entre infiltrat lymphocytaire cutané bénin et lymphome de type 1 (90). Aussi, ces infiltrats sont-ils nommés par FISHER et coll. infiltrats cutanés lymphocytaires inclassés.

### G) EVOLUTION, PRONOSTIC ET TRAITEMENT.

La multiplicité des termes employés, l'imprécision concernant le matériel de travail rendent la lecture de la littérature même récente sujette à caution.

Pour FREEMAN et coll. (133), la peau est la localisation des lymphomes malins à point de départ extra-ganglionnaire ayant le meilleur pronostic. En effet, pour les 110 LMNH à point de départ cutané, le taux de survie est à 5 ans de 70 % et à 10 ans de 64 % alors que pour l'ensemble des 1467 LMNH à point de départ extra-ganglionnaire, le taux de survie est à 5 ans de 41 % et à 10 ans de 33 %.

Par contre, des 25 malades avec LMNH et localisation cutanée d'emblée de LONG et coll. (213), 16 (64 %) sont décédés de dissémination de leur lymphome avec une moyenne de survie de 3,7 années (extrêmes : 8 mois et 12 ans). Or la survie, chez les six malades qui présentaient une atteinte ganglionnaire au moment de la biopsie de peau, ne diffère pas significativement de la survie des malades sans atteinte ganglionnaire initiale. Cette similitude dans le pronostic des deux groupes pose la question de savoir si les LMNH à point de départ cutané sont réellement confinés à la peau où s'ils traduisent une maladie disséminée. C'est là un problème essentiel pour établir le traitement. S'il s'agit d'un processus exclusivement cutané, le traitement





sera local (chirurgie ou irradiation). Signalons que FREEMAN et coll. (133) n'ont pas trouvé une meilleure survie à 5 ans chez les malades traités par chirurgie plus radiothérapie que chez ceux traités par radiothérapie seule.

Si, malgré les apparences, il s'agit d'une maladie disséminée, l'indication thérapeutique est celle de tout LMNH au stade IV.

Si dans la maladie de Hodgkin le rôle de la radiothérapie est clairement démontré, il n'en est pas de même dans les LMNH (242). De toute façon on ne peut pas assimiler les LMNH à la maladie de Hodgkin (240) et proposer des irradiations du type "total nodal" parce que le lymphome est une maladie probablement toujours généralisée, progressant sans doute par voie hématogène.

Les protocoles chimiothérapeutiques dans les LMNH sont loin d'être codifiés, aussi est-ce à titre indicatif que nous signalons :

1) *L'étude comparative* de BENJAMIN et coll. (23) sur l'efficacité et la toxicité relative des traitements de type COP (cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone) et des traitements de type MOPP (Moutarde à l'azote, Oncovin, Prednisone et Procarbazine) chez 13 malades non traités avec LMNH type lymphocytaire bien ou mal différenciés, nodulaires ou diffus. Le protocole COP leur a permis d'obtenir une rémission complète chez 6 malades sur 8, le protocole MOPP chez 3 malades sur 5. La toxicité sur les plaquettes, la durée de l'insuffisance médullaire, la toxicité cumulative étaient plus importantes avec le MOPP qu'avec le COP.

2) *L'étude randomisée* de STEVAN ADLER et coll. (280) de 78 malades aux stades III et IV de lymphomes histiocytaires (classification de RAPPAPORT, 66 types diffus et 12 types nodulaires). Cette étude ne montre pas de meilleure réponse thérapeutique lorsqu'on ajoute du BCNU ou de la méchloréthamine au COP.

3) Les résultats obtenus par MISSET et coll. (231) chez 34 malades atteints de lymphosarcomes et réticulosarcomes disséminés (stades III et IV) avec une combinaison cyclique de chimiothérapie comprenant Adriamycine, VM 26, Cyclophosphamide et Prednisone (A Vm C P). Le taux de rémissions complètes est de 56 %, le taux de réponse est de 85 %. La tolérance au traitement est bonne. Enfin, bien que le nombre de malades soit encore trop faible pour tirer des conclusions définitives, il semble que les différents types histo-cytologiques ont des sensibilités différentes au traitement.

## 2) DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES DE LA LITTERATURE.

### A) IMMUNOGLOBULINES SERIQUES DANS LES LMNH.

NOGUCHI et coll. (234) trouvent des taux sériques d'immunoglobulines normaux chez 14 de leurs 16 malades atteints de LMNH. Les taux diminués d'immunoglobulines concernent 1 des 3 lymphomes nodulaires mixtes et 1 des 4 lymphomes histiocytaires diffus.

Beaucoup plus intéressantes sont les constatations faites par CORDIER, CREYSSEL et BRYON (82). Ces auteurs ont revu les coupes histologiques de 11 LMNH avec gammopathie monoclonale. Dans 9 cas, il s'agit de lymphome immunoblastique "diffus" et dans 2 cas, de lymphome nodulaire avec contingent immunoblastique. Il apparaît aussi qu'il s'agit surtout de gamma-



pathies IgM. Ces résultats sont à rapprocher des constatations faites par HAUSTEIN et TAUSEN (164) chez un malade avec "réticulosarcome" cutané. En fait les aspects en microscopie électronique de la biopsie de peau nous semblent correspondre à des immunoblastes à différenciation plasmocytaire. De plus, ce malade avait une gammapathie IgM.

### B) REPONSE DES LYMPHOCYTES PERIPHERIQUES AUX MITOGENES DANS LES LMNH

HEIER et coll. (168), étudiant la réactivité des lymphocytes sanguins à la PHA la trouvent normale dans le groupe des 11 lymphosarcomes et significativement diminuée dans le groupe des 13 réticulosarcomes.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux publiés antérieurement par NOGUSCHI et coll. (234). Ces derniers auteurs, dans leur étude, ont trouvé que la réponse in vitro des lymphocytes périphériques était diminuée dans 15 cas sur 16. Ces résultats concordent avec ceux de CATOVSKY et coll. (65) obtenus par l'étude des taux d'incorporation de la thymidine tritiée et la numération des blastes et avec ceux de GAIL-PECZALSKA (143) obtenus par l'étude de l'incorporation de la thymidine tritiée.

### C) ETUDES IMMUNOCYTOLOGIQUES.

1) La répartition des lymphocytes B et T dans le sang périphérique était normale aussi bien dans les 20 cas de LMNH rapportés par HEIER et coll. (168) que dans les 16 cas de LMNH rapportés par NOGUCHI et coll. (234).

2) De nombreuses études immunocytologiques ont été réalisées sur les ganglions pathologiques de patients avec LMNH. Certaines comme celles de COSSMAN et coll. (83) ont été pratiquées sur des sections tissulaires. Mais la plupart sont réalisées aujourd'hui sur les cellules extraites des ganglions et remises en suspension. Ces études permettent de montrer que certains de ces LMNH peuvent être classés comme maladies d'origine soit B soit T (43). Les LMNH non classés comme maladies à cellules B ou T ont été appelés désordres à cellules "nulles". Il en est ainsi de 26 % des LMNH étudiés par BEMPOMME et coll. (22). Malgré la nécessité d'une évaluation critique, toutes les études concernant les marqueurs de surface (270) montrent que les entités histopathologiques reconnues dans les classifications couramment employées des hématosarcomes sont hétérogènes (89). BLOOMFIELD et coll. (32) ont montré que la survie des patients avec lymphome diffus était prévue avec plus d'exactitude en utilisant une classification basée à la fois sur les marqueurs de surface et les aspects histologiques qu'en utilisant une classification purement histologique.

3) Les études immunocytologiques portant sur les cellules extraites de la peau sont au contraire très peu nombreuses (74). La seule étude d'ensemble publiée que nous connaissions est celle de BURG et BRAUN-FALCO (60) (61). Leurs résultats sont les suivants chez 9 malades présentant une "réticulose maligne".

| Cas n°       | 1  | 2  | 3 | 4 | 5  | 6  | 7  | 8  | 9 |
|--------------|----|----|---|---|----|----|----|----|---|
| % cellules B | 1  | 12 | 9 | 9 | 20 | 17 | —  | 15 | 1 |
| % cellules T | 27 | 7  | 7 | 2 | 6  | 40 | 18 | —  | — |





Le taux moyen dans ce groupe de "réticuloses malignes" est de 12 % pour les lymphocytes B, de 15 % pour les lymphocytes T.

Chez deux malades atteints de "réticulosarcome cutané", les résultats à l'occasion de trois explorations sont les suivants :

|              |    |    |    |
|--------------|----|----|----|
| % cellules B | 0  | 15 | 17 |
| % cellules T | 27 | 14 | 2  |

Récemment, DE GRACIANSKY et coll. (98) ont publié, sous le titre d'hématodermie à lymphocytes T, l'observation d'un LMNH. Après extraction des cellules à partir d'une biopsie cutanée et remise en suspension, J.C. BROUET a montré que 90 % des lymphocytes formaient spontanément des rosettes avec les hématies de mouton, ce qui traduit leur nature T.

#### *D) REACTIONS CUTANÉES D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.*

NOGUCHI et coll. (234) ont testé 16 malades avec LMNH au moyen de 6 antigènes différents. La réaction d'hypersensibilité retardée était considérée comme positive si la zone infiltrée mesurait au moins 5 x 5 mm. Les tests cutanés étaient positifs chez 14 de leurs 16 malades.

### **3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOCYTOLOGIQUES.**

Nous discuterons uniquement les résultats immunocytologiques obtenus chez les malades n° 8, n° 9 et n° 12. Dans tous les autres cas, l'analyse immunologique des résultats aboutit à une impasse provenant soit du trop petit nombre de tests qui ont pu être effectués du fait d'un rendement insuffisant de l'extraction, soit de l'importance de la population cellulaire ne formant pas de rosettes (E et EAC).

*A) CHEZ LE MALADE N° 8*, l'analyse immunologique est complète, les tests d'identification immunocytologique ayant pu être effectués sur les lymphocytes sanguins et sur les cellules extraites d'un nodule sous-cutané et d'un ganglion. L'absence presque totale d'activité peroxydasique endogène, estérasique et phagocytaire indique que les cellules extraites de la peau et du ganglion représentent une population homogène de cellules lymphoïdes. Dans le sang périphérique au contraire, la population cellulaire extraite sur gradient de Ficoll contient un certain contingent de cellules non lymphocytaires. La répartition des cellules B et T y est sensiblement normale. La majorité des cellules extraites de la peau et du ganglion présentent des Ig de membrane : chaînes lourdes mu et delta, chaînes légères lambda. Signalons enfin une diminution importante des lymphocytes T dans le ganglion.

Chez le malade n° 8, les résultats immunocytologiques obtenus à partir des cellules extraites du ganglion et de la peau permettent de préciser la nature B (269) (270) de cette prolifération lymphocytaire. Les cellules proliférantes présentent le récepteur pour le C 3 b et le C 3 d du complément. La présence de ce récepteur témoigne d'un stade particulier de la différenciation des lymphocytes B et de l'origine folliculaire de cette prolifération néoplasique (182).

La nature des immunoglobulines mises en évidence sur ces mêmes blastes confirme le stade immature des cellules proliférantes. En effet, les IgM et les IgD représentent les premières immunoglobulines synthétisées par la cellule (75).





*B) CHEZ LE MALADE N° 9*, les tests immunologiques effectués dans un premier temps montraient : 1) une diminution importante des CFR-E dans le sang périphérique. 2) La présence d'une majorité de cellules incapables de former des rosettes E et EAC au niveau de la peau. 3) L'absence d'immunoglobulines à la surface des cellules infiltrant la moëlle (Mme. O. GENTILHOMME). Deux ans plus tard, l'utilisation d'un sérum de lapin anti HTLA permettait de montrer, sur une coupe à congélation de biopsie d'un ganglion envahi, que les cellules proliférantes étaient des lymphocytes T.

Chez le malade n° 9, les cellules proliférantes sont dépourvues d'immunoglobulines de membrane, la plupart d'entre elles ne sont pas capables de former des rosettes E ; par contre, toutes ces cellules sont marquées par un sérum anti T. On peut donc conclure à un lymphome à cellules T immatures, ces cellules possédant sur leur membrane l'antigène HTLA mais n'ayant pas acquis ou ayant perdu la capacité de lier sur leur membrane des globules rouges de mouton.

*C) LA MALADE N° 12*, montre une répartition normale des sous-populations lymphocytaires dans le sang périphérique et une prolifération essentiellement de type B dans la peau. Ces cellules porteuses d'immunoglobulines stables après élution, donc effectivement synthétisées, sont des lymphocytes de type B. Malheureusement, cette étude n'a pas pu être complétée par la recherche des immunoglobulines monospécifiques, le test étant limité par le nombre de cellules extraites

L'étude du cas n° 12 permet de mettre en évidence, au niveau des cellules extraites de la peau, une prolifération maligne qui se fait aux dépens des lymphocytes B portant des IgS, le nombre de cellules à C3 récepteur restant inférieur à celui de cellules à IgS.

#### 4) DONNEES ULTRASTRUCTURALES.

Comme l'ont montré OOTA et YAMAGUCHI (236) par l'étude de 6 lymphosarcomes et de 10 réticulosarcomes à point de départ cutané, les cas de réticulosarcomes et de lymphosarcomes de la peau ne diffèrent pas histocytologiquement de ceux d'origine ganglionnaire. Etant donnée l'absence, dans la littérature, d'étude ultrastructurale d'ensemble concernant les lymphomes cutanés malins non épidermotropes, nous allons rappeler les principaux aspects ultrastructuraux des LMNH en faisant référence chaque fois que possible à des localisations cutanées de ces lymphomes :

##### *A) REVUE DE L'ASPECT ULTRASTRUCTURAL DES LMNH.*

SZODORAY (281) rappelle que les cellules souches sont différentes des cellules lymphoïdes bien différenciées. Leur chromatine est plus fine, leur nucléole plus proéminent, leur taille supérieure.

ISHIKAWA et YASUDA (180) donnent des lymphomes malins qu'ils ont étudiés en microscopie électronique la description suivante :

##### *1) Lymphosarcomes.*

— lymphosarcome bien différencié: les cellules, de 8 microns environ, sont très peu différentes des lymphocytes matures ; le noyau est ovoïde, riche en chromatine, de forme irrégulière, fréquemment indenté et contient un ou plusieurs nucléoles ; le cytoplasme est plus abondant et contient plus de ribosomes libres que celui des lymphocytes matures, le réticulum endo-



plasmique est peu développé, l'appareil de Golgi est situé près des indentations nucléaires, les mitochondries peu nombreuses sont ovoïdes ou allongées.

— lymphosarcome mal différencié : les cellules sont plus grandes que celles du lymphosarcome bien différencié, (taille comprise entre 10 et 13 microns), leur noyau est de forme plus irrégulière, leur nucléole est plus distinct et plus grand ; leur cytoplasme plus important contient des ribosomes libres, un petit nombre de mitochondries ovales ou allongées distribuées excentriquement.

— le type transitionnel contient un mélange des deux populations cellulaires.

## 2) *Réticulosarcomes.*

ISHIKAWA et YASUDA distinguent là aussi le réticulosarcome de type différencié et le réticulosarcome indifférencié. Sont communs aux deux types les caractères suivants : un noyau de forme irrégulière, allongé, avec des nucléoles bien développés, parfois d'étranges aspects d'invagination ou d'étranglement de la membrane nucléaire, des corps denses peu fréquents à la périphérie du noyau, un cytoplasme contenant des quantités variables de ribosomes libres. Dans le type différencié, on peut rencontrer des inclusions lysosome-like, ce qui est rare dans le type indifférencié. La présence d'ergastoplasme est constante dans le type différencié, alors qu'elle est seulement occasionnelle dans l'autre type. Enfin, les organites cellulaires sont plus développés dans le type différencié.

De façon schématique, on peut établir les correspondances suivantes avec la classification que nous avons adoptée :

- Lymphosarcome bien différencié : type 2
- Lymphosarcome mal différencié : type 3
- Lymphosarcome transitionnel : type 3
- Réticulosarcome de type différencié : type 4
- Réticulosarcome indifférencié : type 5

## B) *ASPECTS ULTRASTRUCTURAUX DES IMMUNOBLASTES.*

YAMADA et YOSHINAGA (317) ont stimulé des lymphocytes avec des antigènes variés. L'étude ultrastructurale des cellules transformées ne leur a pas permis d'arriver à une conclusion sur l'origine de ces cellules. Par contre, pour DIEBOLD et REYNES (105), les caractères ultrastructuraux des immunoblastes sont superposables à ceux des cellules blastiques provenant de la métamorphose des lymphocytes en culture induite par la PHA et d'autres mitogènes. Comme le montrent DIEBOLD et REYNES, les caractères ultrastructuraux des immunoblastes sont très différents de ceux des lymphocytes : "le noyau est beaucoup plus volumineux, de forme irrégulière. La chromatine est presque complètement dispersée, surtout l'hétérochromatine marginale. Les nucléoles sont multiples (2 à 4), de grande taille, à contour régulier et également dispersés. Des corps nucléaires de type variable sont souvent présents. Le cytoplasme, abondant, est remarquable par la quantité de polyribosomes qu'il contient. L'appareil de Golgi est souvent important avec plusieurs dictyosomes ; un nombre variable de lysosomes se détachent des sacs golgiens. Les mitochondries, d'autant plus nombreuses que le cytoplasme est plus abondant, présentent des crêtes à





disposition parallèle. Un système membranaire est parfois ébauché, souvent réduit à quelques lames de réticulum endoplasmique lisse.

Certains immunoblastes contiennent des lames de réticulum endoplasmique granulaire ayant tendance à s'empiler dans un territoire cytoplasmique. Cette disposition associée à l'existence d'un appareil de Golgi important évoque une différenciation plasmocytaire. Des vacuoles de morphologie variable, contenant des restes membranaires font évoquer des autophagosomes analogues à ceux observés dans les lymphocytes transformés. Ces vacuoles correspondent à celles observées sur les étalements cytologiques.

Dans les proliférations malignes, les immunoblastes tumoraux présentent les mêmes aspects ultrastructuraux que leurs homologues normaux. Les caractères particuliers déjà notés sont retrouvés : plus grande taille, inégalités cellulaires et nucléaires, disposition variable de l'hétérochromatine, nucléoles plus gros, plus irréguliers, plus nombreux, richesse plus grande du cytoplasme en polyribosomes, mitoses anormales".

Ainsi, GLICK et coll. (150), par l'étude ultrastructurale des lymphomes malins, ont pu montrer que les lymphomes antérieurement classés comme lymphomes histiocytaires sont composés de cellules ayant les caractéristiques ultrastructurales de lymphocytes transformés.

En microscopie électronique à balayage, la taille de ces cellules les fait classer comme les plus volumineuses de la série lymphoïde (225).

L'étude en microscopie électronique de la biopsie de peau d'un malade de HAUSTEIN et TAUSCH (164) avec "réticulosarcome" cutané montre clairement que les cellules proliférantes ont toutes les caractéristiques ultrastructurales d'immunoblastes en voie de différenciation plasmocytaire. La nature immunoblastique des cellules est corroborée par le fait que le malade avait une immunoglobulinémie monoclonale à IgM.

C) En ce qui concerne le réticulosarcome indifférencié, les études en microscopie électronique sont difficiles à analyser. HOSHINO (175) insiste sur l'importance de l'arrangement cellulaire caractéristique et l'importance des irrégularités membranaires de forme allongée à l'échelon ultrastructural. Il insiste aussi sur le contact étroit existant entre les cellules tumorales et les fibres de réticuline. Cet avis est partagé par ISHIKAWA et YASUDA (180) qui décrivent les fibres de réticuline à l'échelon ultrastructural comme "étroitement reliées aux cellules tumorales, apparaissant à la surface de ces cellules tout en semblant englouties par elles".

Les observations faites en microscopie électronique par KLUG et LEHNERT (193) à propos de deux cas de "réticuloses" cutanées malignes sont opposées à celles des auteurs japonais. Pour KLUG et LEHNERT en effet, il n'existe pas de formations spécifiques en microscopie électronique correspondant aux fibres de réticuline observées en microscopie photonique. Les fibrilles de réticulines ne représentent, à leur avis, qu'un phénomène de microscopie optique et correspondent aux amas de fibres de collagène.

Signalons enfin que, pour WOZNIAK et coll. (313), les cellules multinucléées caractéristiques d'origine réticulaire que l'on trouve dans la "réticulose" cutanée ne présentent pas de similitude ultrastructurale avec les cellules de Sternberg-Reed.





## D) MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE.

En étudiant, à l'aide de la microscopie électronique à balayage par la méthode du double aveugle, les cellules pathologiques de 33 cas de LMNH, DANTCHEV et coll. (88) démontrent qu'il existe, dans la plupart des cas, une correspondance entre l'aspect cellulaire obtenu en microscopie électronique à balayage et les différents types immunologiques T et B membranaires des cellules concernées.

BARRIERE et coll. (17) ont examiné en microscopie électronique à balayage 5 biopsies de peau dont 2 provenant de malades avec "lymphosarcomes"indifférenciés". Un type cellulaire particulièrement abondant dans les deux lymphosarcomes a été observé. La description de ces cellules et leur photographie nous permettent d'identifier ces cellules au type 4 de la classification des leucocytes mononucléés selon l'aspect en microscopie électronique à balayage de DANTCHEV et coll. (88). Les deux lymphosarcomes de type 4 à surface très villeuse de DANTCHEV et coll. étaient de type immunologique B.

## 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

Ces résultats sont discutés par type cellulaire, la classification adoptée étant la classification histocyto logique de BRYON et coll. (56).

### A) TYPE 2.

#### 1) Observation n° 8.

— en microscopie électronique standard, sur coupe de peau, l'infiltrat montre de nombreuses cellules caractérisées par un noyau irrégulier, parfois profondément encoché et par un cytoplasme relativement abondant. Au niveau du ganglion, on observe les mêmes aspects cellulaires

— immunocytochimie ultrastructurale sur cellules extraites de la peau : le marquage ultrastructural des IgS permet d'observer que la plupart des cellules sont marquées par le conjugué de mouton F ab Po-anti-Ig humaines. Parmi ces cellules, un faible pourcentage ne porte pas d'IgS.

De plus, la plupart des cellules sont marquées spécifiquement par le sérum anti HBLA et montrent les mêmes caractéristiques cytologiques que celles observées in situ en microscopie électronique standard sur la peau et le ganglion. Le marquage apparaît uniquement sur la membrane cytoplasmique, sous forme de spots irrégulièrement répartis.

Un faible pourcentage de cellules (moins de 10 %) est spécifiquement marqué par le sérum anti-HTLA. Ces cellules ont l'aspect morphologique de petits lymphocytes matures avec un cytoplasme sombre et d'importantes masses d'hétérochromatine. Le marquage est, la encore, irrégulièrement réparti à la surface de la cellule. Aucune des cellules peu différenciées à noyau encoché, n'est marquée par le sérum anti-HTLA.

Aucune cellule, marquée par l'un ou l'autre des anti-sérums, ne présente de peroxydase endogène révélée par la 3-3' DAB.



## 2) Observation n° 9.

— en microscopie électronique standard, le noyau des cellules apparaît le plus souvent de forme ronde, et profondément encoché, aspect qui n'évoque nullement celui des cellules du "lymphome lymphoblastique à noyaux convolutés" de RAPPAPORT.

— après extraction, le même aspect cellulaire est observé. Sur cellules libres, nous n'avons recherché que les IgS. Cette technique nous a permis de constater l'absence totale d'IgS sur toutes ces cellules. Malheureusement, nous ne possédions pas alors les antisérums nécessaires à l'exploration des antigènes de membrane HTLA. Par la suite, l'étude en microscopie électronique des lymphocytes circulants a permis de montrer la présence de l'antigène HTLA sur des cellules lymphoïdes ayant le même aspect ultrastructural que celles des infiltrats cutanés.

## B) TYPE 3.

Chez le malade n° 10, l'infiltrat dermique était composé de deux catégories cellulaires. La première catégorie était formée de cellules assez semblables à celles du type précédent mais d'aspect général plus grimaçant. La deuxième catégorie comportait des cellules ayant tous les caractères ultrastructuraux retrouvés dans les cellules de la malade n° 11.

Chez la malade n° 11, l'infiltrat dermique est composé de grandes cellules blastiques qui possèdent les caractères ultrastructuraux suivants : le cytoplasme est important avec de rares organites cytoplasmiques et surtout de nombreux polyribosomes en rosette libres ; le noyau est arrondi, rarement encoché, l'hétérochromatine est réduite à quelques amas peu denses à la périphérie du noyau ; le nucléole est de grande taille. Ces caractères sont ceux des grandes cellules lymphoblastiques.

## C) TYPE 4.

Chez les malades n° 12 et n° 14, on note, au niveau dermique, la présence de grandes cellules comportant les caractères ultrastructuraux suivants : un cytoplasme bien développé présentant, en plus, de nombreuses mitochondries et de nombreux ribosomes en rosettes ; un appareil de Golgi bien développé et surtout des citernes ergastoplasmiques disposées parallèlement à la surface nucléaire. Ces deux derniers critères témoignent d'une différenciation de la cellule en vue d'une sécrétion protéique à destinée extra-cellulaire ; le noyau est le plus souvent de forme irrégulière mais peu encoché avec peu d'hétérochromatine et un nucléole bien développé. Les caractères ultrastructuraux des cellules de ces deux malades sont bien ceux des cellules immunoblastiques (105).

## D) TYPE 5.

A partir de nos deux observations (n° 15 et n° 16), il ne nous semble pas possible de définir un aspect ultrastructural typique. Par contre, les critères cytoplasmiques observés distinguent des cellules des lymphoblastes (type 3) et les critères nucléaires les distinguent des immunoblastes (type 4). La présence de granules denses cytoplasmiques est l'un des critères en faveur d'une possible origine monocyttaire des cellules observées.



## 6) CONCLUSION.

En conclusion , les études immunocytologiques et ultrastructurales réalisées dans 9 cas de lymphomes cutanés malins non hodgkiniens nous ont permis :

1<sup>0</sup>) de montrer qu'à chacun des types histocytologiques de la classification de BRYON et coll. il était possible de faire correspondre un aspect ultrastructural particulier.

2<sup>0</sup>) d'affirmer, dans un cas de LMNH cutanéoganglionnaire d'emblée, la nature monoclonale de la population lymphocytaire B proliférante et son origine folliculaire.

3<sup>0</sup>) de montrer, dans un cas de LMNH avec localisation cutanée d'emblée, que ni l'histocytologie photonique ni la microscopie électronique ne permettaient d'évoquer le diagnostic de lymphome à cellules convolutées (lymphome lymphoblastique de RAPPAPORT) alors que l'immunocytologie permettait le diagnostic de lymphome à cellules T.

4<sup>0</sup>) d'apporter la preuve que les lymphomes cutanés à cellules T ne sont pas tous épidermotropes.

5<sup>0</sup>) de fournir une double démonstration de l'identité des prétendues "réticuloses malignes au sens strict" et des LMNH immunoblastiques à point de départ cutané :

— puisqu'en immunocytologie, les cellules proliférantes sont porteuses d'immunoglobulines de membrane,

— et puisqu'en microscopie électronique, les cellules ont l'aspect typique de cellules immunoblastiques à différenciation plasmocytaire.





## PLANCHE IV

### LYMPHOME CUTANE MALIN NON EPIDERMOTROPE TYPE 2

cellules B

(Observation n° 9)

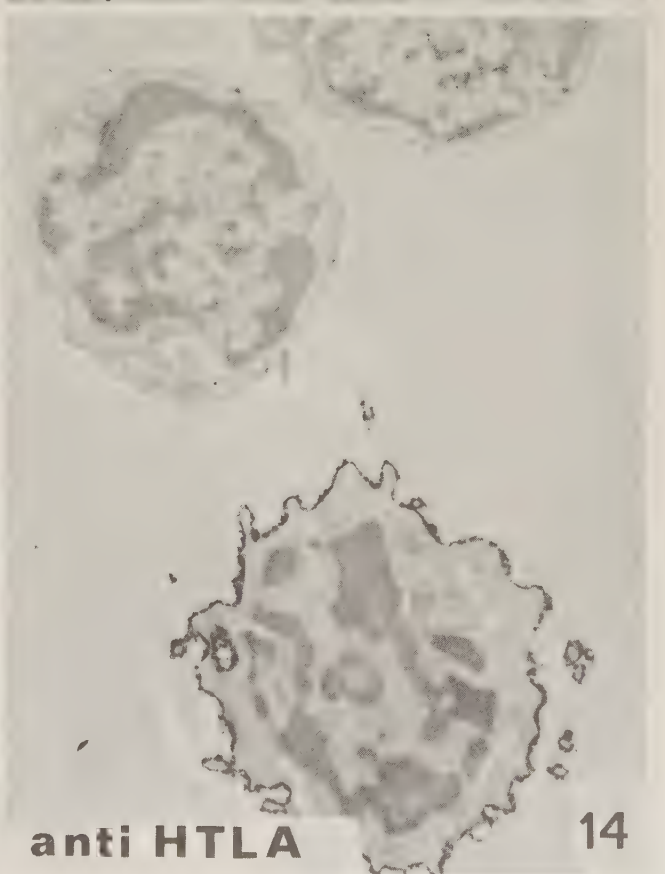
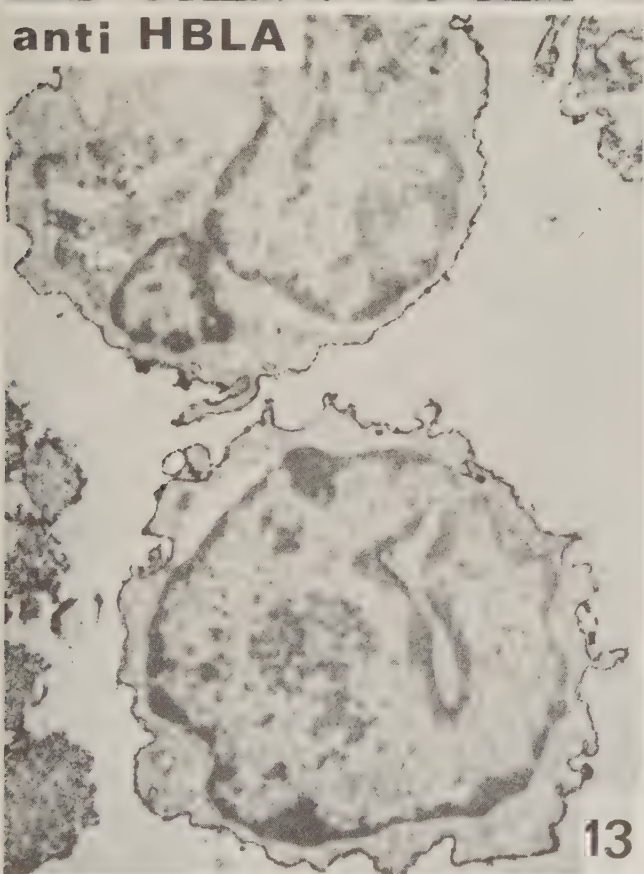
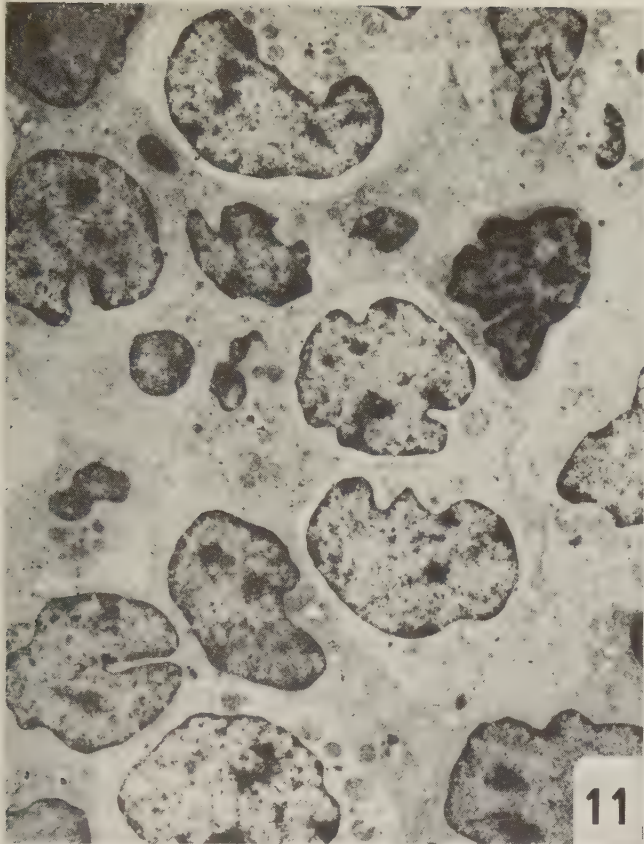
Fig. 11 : Infiltrat dermique moyen. X 4000

Fig. 12 : Détail d'une des cellules proliférantes. X 12000

Fig. 13 : Marquage positif de membrane avec un sérum anti-HBLA observé sur la majorité des cellules extraites de la peau.

Fig. 14 : Marquage négatif de membrane avec le sérum anti-HTLA.  
Le lymphocyte positif représente moins de 5 % de la population extraite.  
X 8800





## PLANCHE V

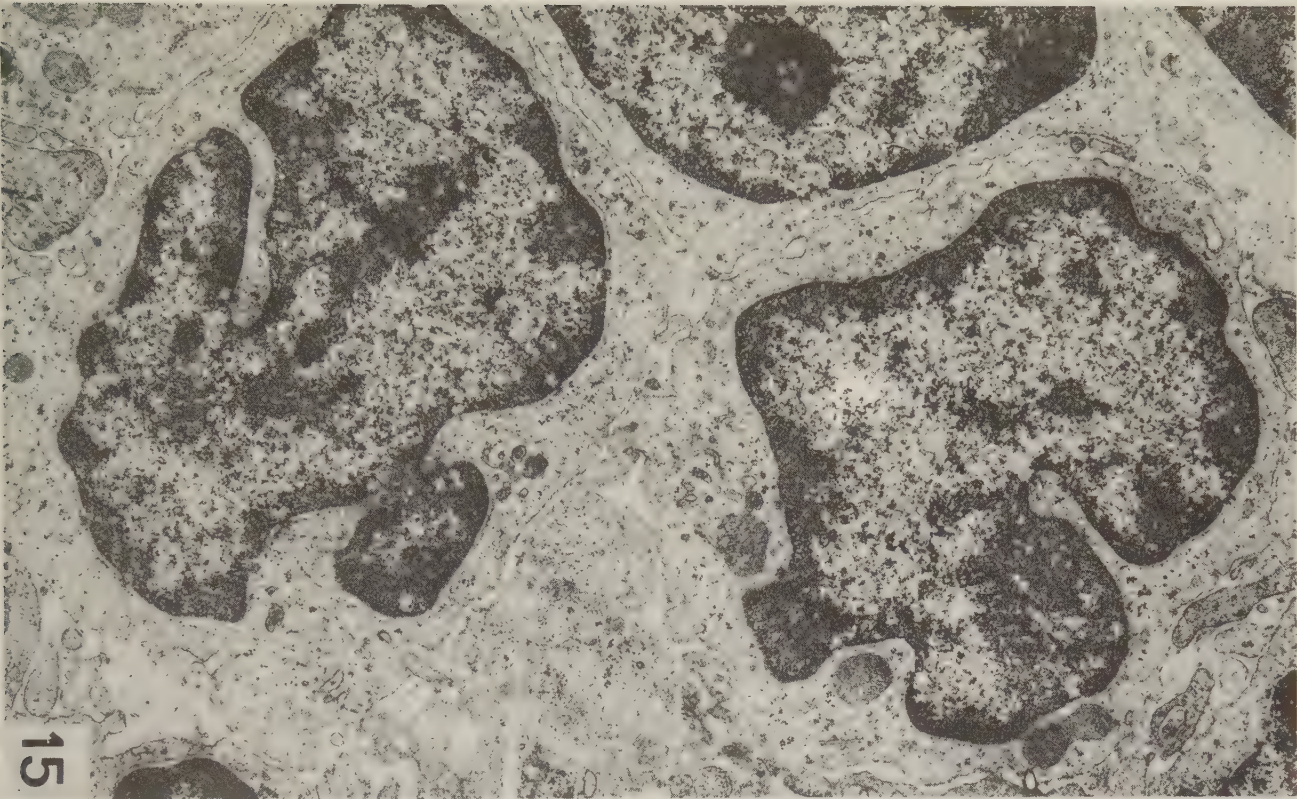
### LYMPHOME CUTANE MALIN NON EPIDERMOTROPE TYPE 2

cellules T

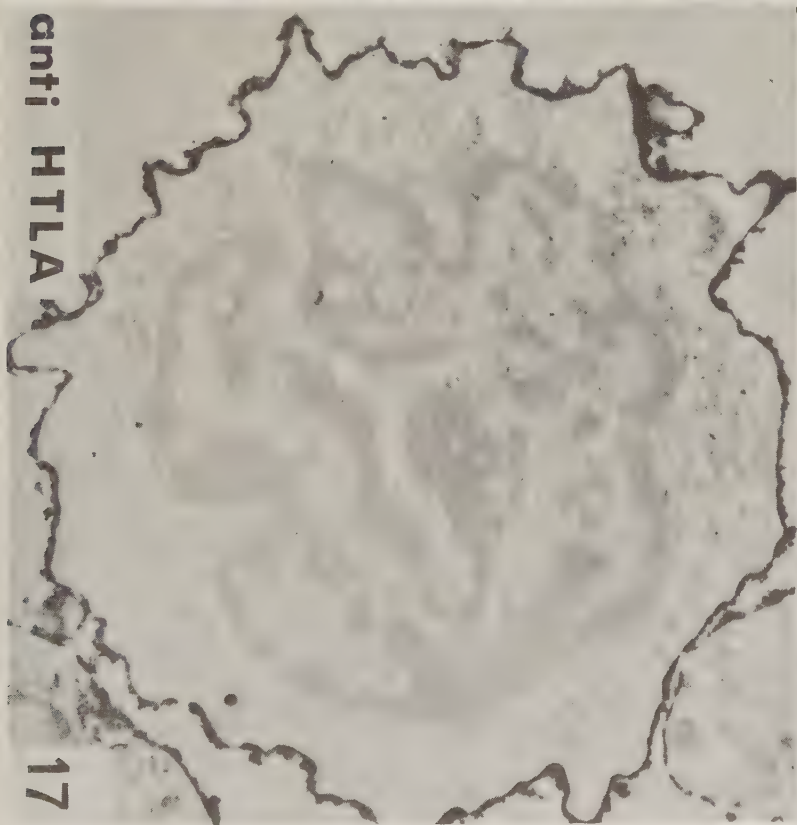
(Observation n° 10)

- Fig. 15 : Cellules lymphoïdes de l'infiltrat dermique en microscopie électronique standard. Noter l'aspect encoché du noyau parfois presque convoluté.  
X 13600
- Fig. 16 : Absence d'immunoglobulines de surface sur les lymphocytes circulants de même morphologie que ceux de la peau avec un conjugué de type F ab-Po anti-Ig (\*)  
X 6200
- Fig. 17 : Lymphocytes circulants de morphologie identique à celle des lymphocytes proliférant dans la peau, marqués à leur surface par un sérum anti-HTLA.  
X 14500





15



17



Fab-Po anti Ig

16

## PLANCHE VI

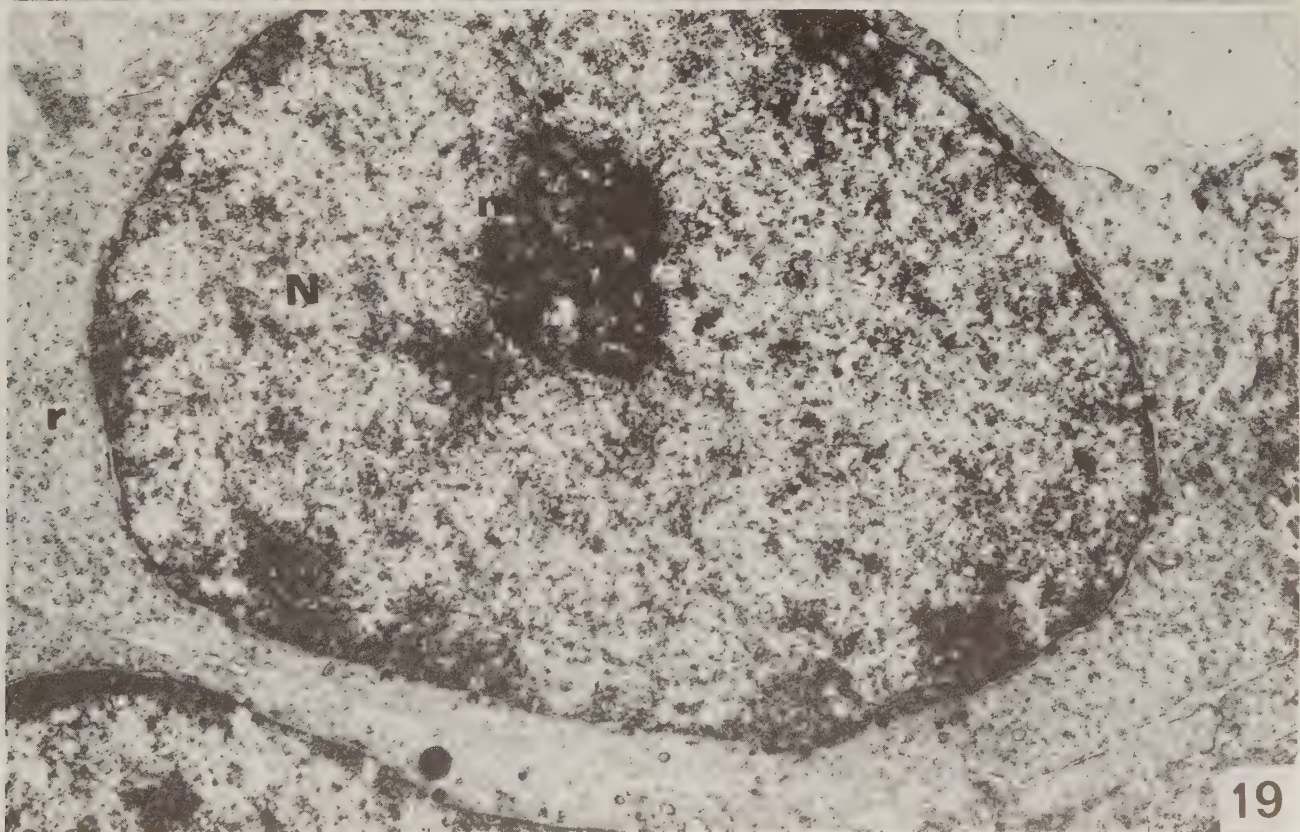
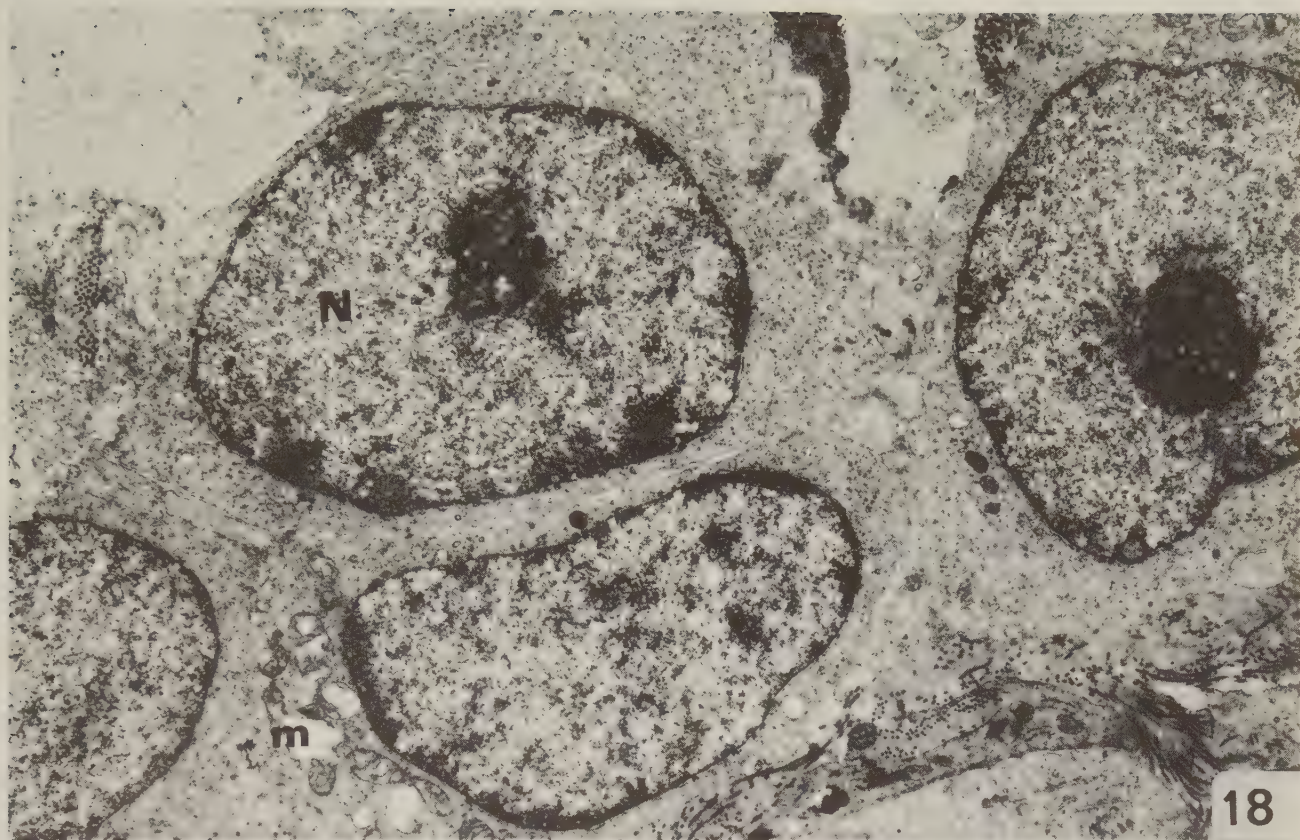
### LYMPHOME CUTANE MALIN NON EPIDERMOTROPE TYPE 3

(Observation n° 11)

Fig. 18 : Aspect ultrastructural de l'infiltrat cutané. Les cellules blastiques sont caractérisées par un noyau (N) arrondi, pauvre en hétérochromatine et par l'absence d'organites cytoplasmiques en dehors de quelques mitochondries (m)  
X 9600

Fig. 19 : Détail du noyau (N) et du nucléole (n). Noter au niveau du cytoplasme la présence de polyribosomes en rosettes (r) et l'absence de toute formation de réticulum endoplasmique.  
X 18 800





## PLANCHE VII

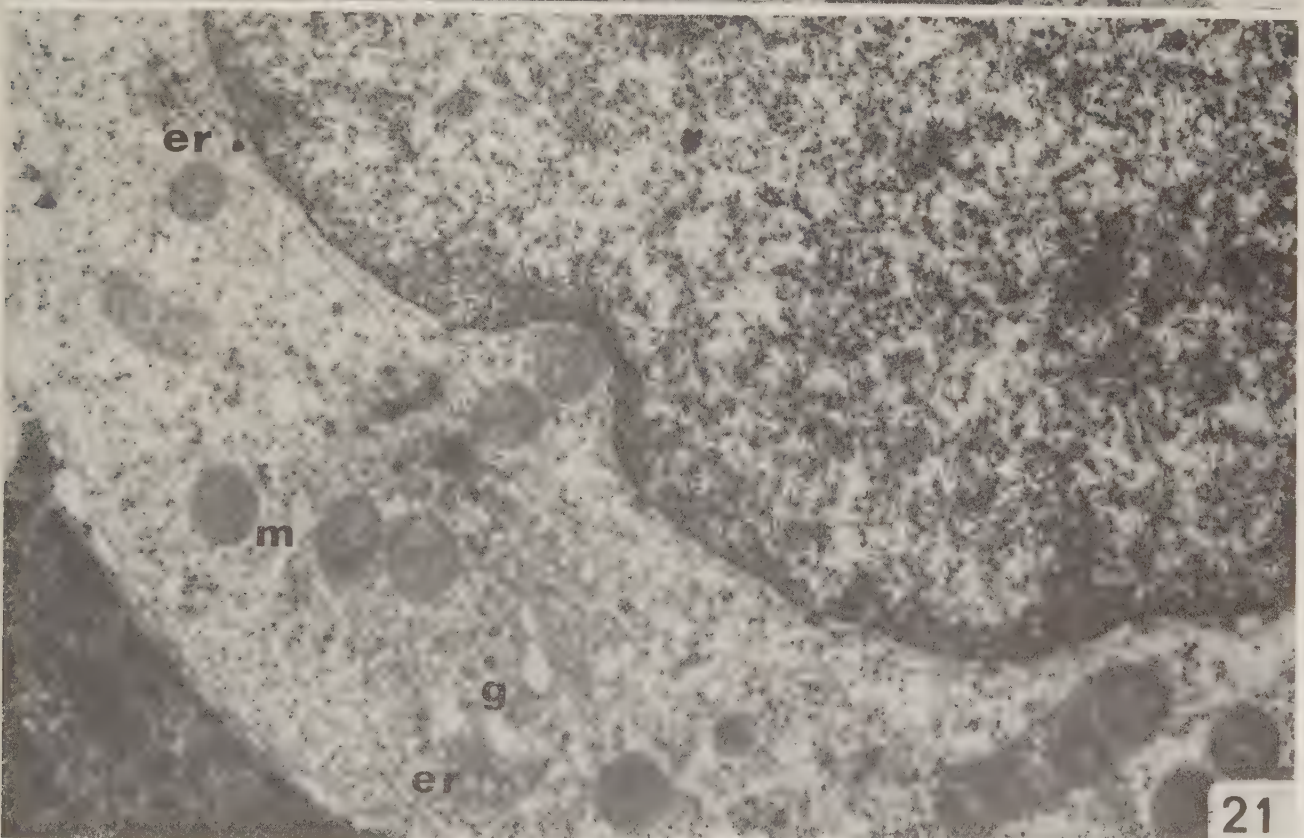
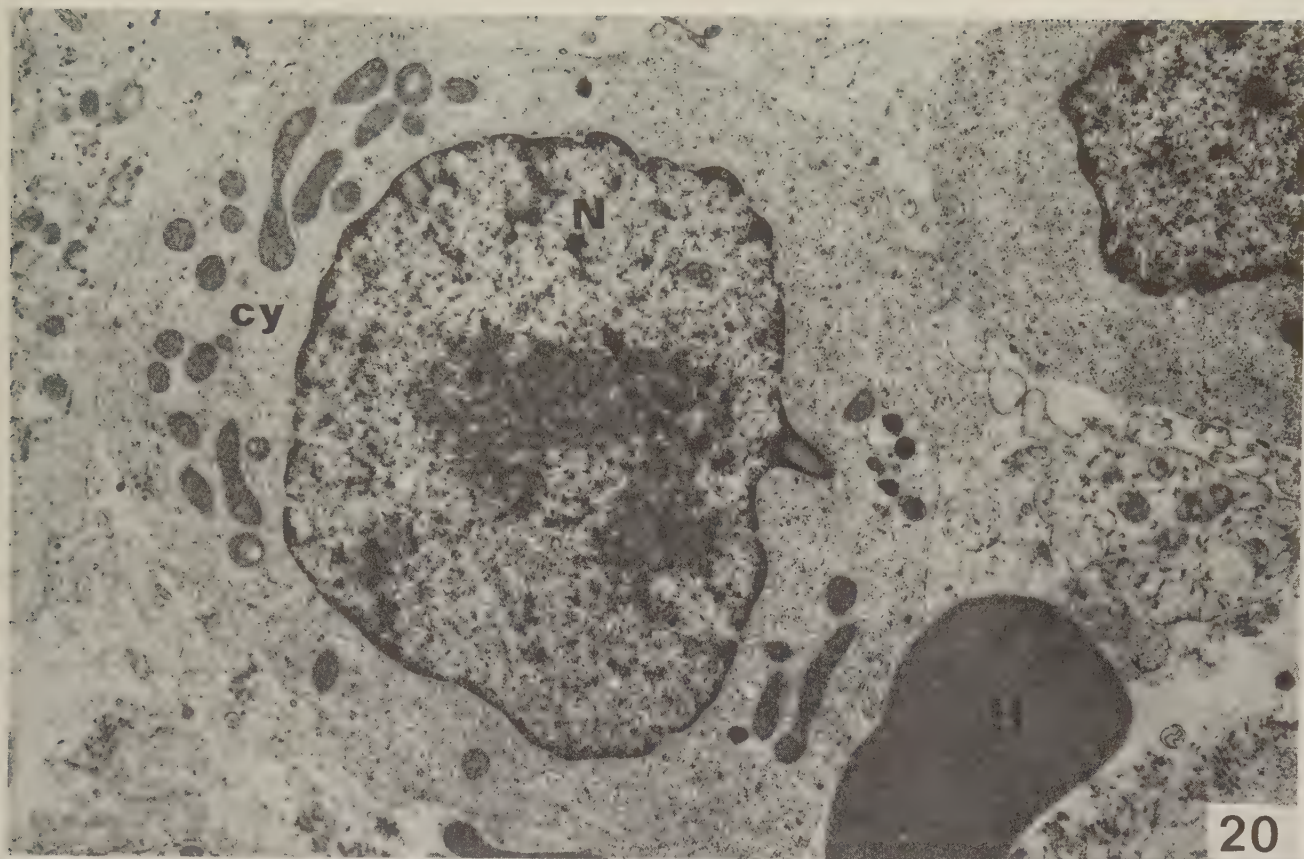
### LYMPHOMES CUTANES MALINS NON EPIDERMOTROPES TYPE 4

(Immunoblastes)

Fig. 20 : Aspect des cellules de l'infiltrat. Noter l'aspect clair du noyau (N) et l'abondance du cytoplasme (cy). Hématie : H. (Observation n° 12 )  
X 10200

Fig. 21 : Détail du cytoplasme d'une cellule immunoblastique montrant la présence d'ergastoplasme (er) , d'un Golgi bien développé (g) et de nombreuses mitochondries (m). (Observation n° 14)  
X 27600





## PLANCHE VIII

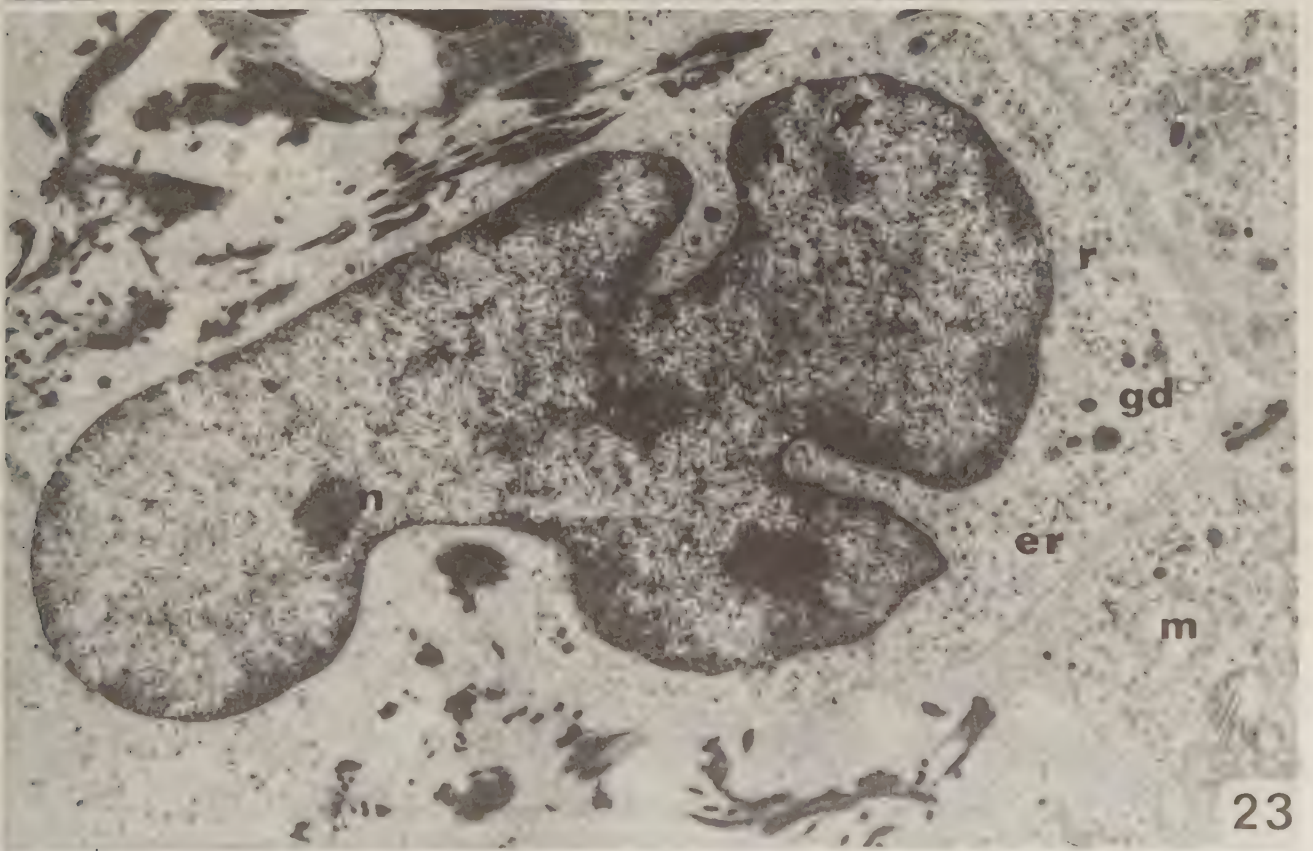
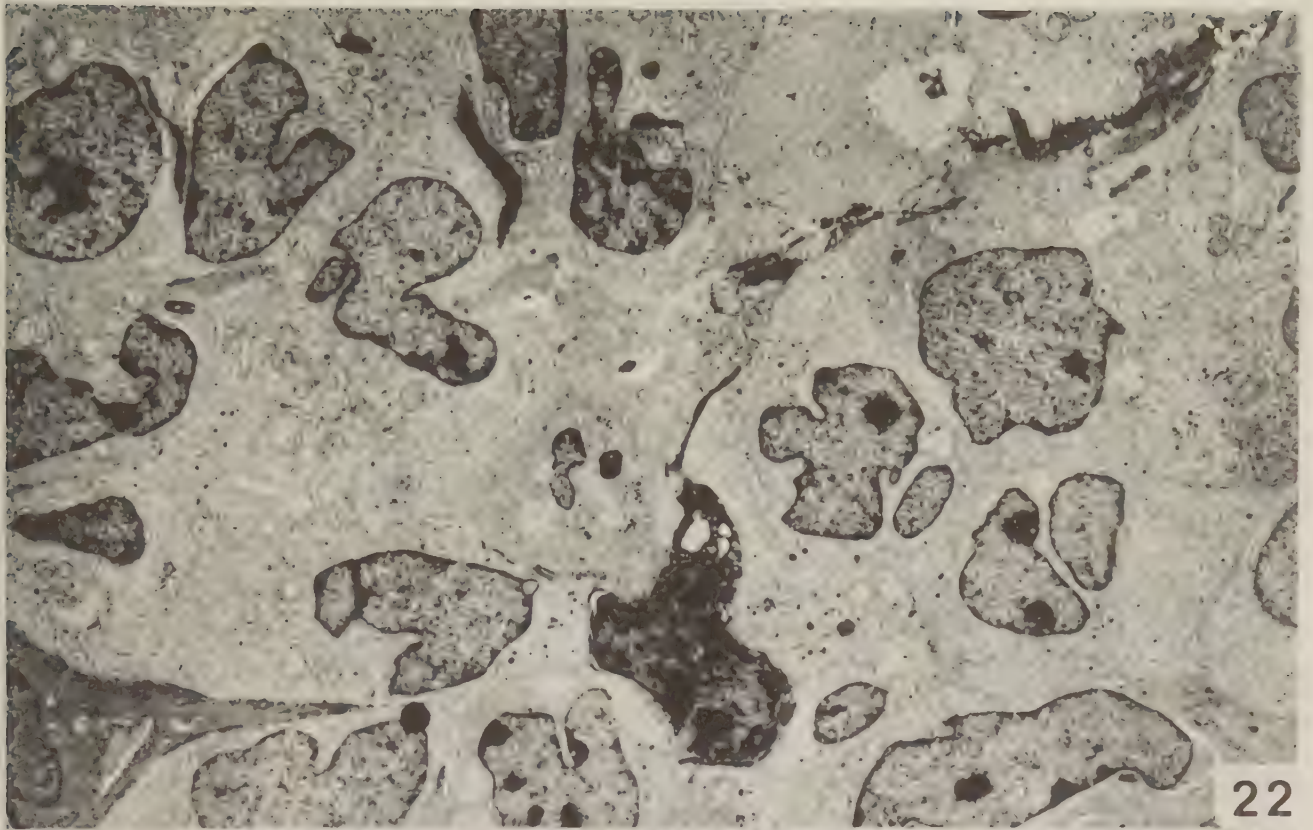
### LYMPHOME CUTANE MALIN NON EPIDERMOTROPE TYPE 5

(Observation n° 16)

Fig. 22 : Infiltrat monomorphe composé de grandes cellules à cytoplasme abondant et noyaux à contours irréguliers, hétérochromatine peu abondante et petits nucléoles  
X 4200

Fig. 23 : Aspect à fort grossissement : nucléole (n) de petite taille, hétérochromatine (h) périnucléaire rare. Le cytoplasme présente des citernes ergastoplasmiques (er), des ribosomes libres en rosette (r), des granules denses (gd) et des mitochondries (m)  
X 12000







## CHAPITRE VII

\*

## INFILTRATS LYMPHOCYTAIRES CUTANES BENINS

## 1) RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE.

## A) LYMPHADENOSIS BENIGNA CUTIS.

En 1943, BAFVERSTEDT (16) regroupe sous cette dénomination la sarcoïde de SPIEGLER-FENDT et le lymphocytome. La sarcoïde de SPIEGLER-FENDT a été isolée du groupe des sarcomes ; le lymphocytome a été séparé, au début du XXème siècle, du groupe des leucémies.

Pouvant survenir à tout âge, la maladie se caractérise par le développement indolore de nodules fermes, de couleur rouge ou rouge brun, situés électivement à la face, ne se nécrosant pas, ne s'ulcérant pas, disparaissant le plus souvent spontanément, mais pouvant récidiver selon CARO et HELWIG (64).

Des formes cliniques opposent un premier type avec une tumeur unique ou plusieurs tumeurs limitées à une région à un deuxième type avec tumeurs multiples plus étendues.

L'histologie montre, au niveau du derme et des parties avoisinantes de l'hypoderme, des cellules "réticuloïdes", et lymphocytaires. Il existe constamment une turgescence ou une prolifération de l'endothélium vasculaire. Lorsque l'infiltrat lymphocytaire massif contient un ou plusieurs centres clairs, on utilise le plus souvent le terme de lymphocytome cutané bénin (289). Occasionnellement peuvent être vus : des restes nucléaires (27), des polynucléaires éosinophiles (170), voire un petit nombre de cellules avec de grands noyaux d'aspect atypique (188). Les études cytochimiques ont permis à BRAUN-FALCO et BURG (16) de montrer que la lymphadenose cutanée bénigne est formée surtout de deux types cellulaires : de grandes cellules macrophagiques ("en ciel étoilé") positives par les estérases non spécifiques et la phosphatase acide, dispersées dans un infiltrat lymphocytaire enzymocytochimiquement négatif.

## B) DERMATOSES APPARENTEES.

D'autres réactions lympho-histiocytaires cutanées d'évolution bénigne ont été appelées :

- infiltration lymphocytaire de la peau de JESSNER et KANOF (111),
- réticulose lymphocytaire bénigne de DEGOS (92),

— pseudo-lymphomes aussi, car ces infiltrats lymphocytaires peuvent imiter l'image tant clinique qu'histologique de vrais lymphomes. Très fréquemment, ces pseudo-lymphomes succèdent à :

- des piqûres d'insectes (42). En effet, du point de vue histopathologique, l'infiltrat peut apparaître dans un deuxième temps, comme presque uniquement composé de lymphocytes d'aspect mature.





- des prises médicamenteuses (42),
- des injections d'antigène lors qu'un hypersensibilisation (27).  
ou surviennent sans aucun contexte étiologique (277).

C) L'exemple le plus impressionnant de ces pseudo-lymphomes est la papulose lymphomatoïde de MAC CAULAY dont l'évolution clinique est bénigne : rémission spontanée des infiltrats cutanés malgré une image histologique d'aspect malin (42). Une revue de la littérature a été faite récemment par Mlle. DOUTRE et coll. (108). L'évolution vers un lymphome malin n'est survenue dans aucun des 6 cas de THOMSEN et coll. (292) ; selon PONS et coll. (245), le pronostic doit être réservé.

2) DONNEES IMMUNOCYTOLOGIQUES DE LA LITTERATURE.

A) LYMPHADENOSIS BENIGNA CUTIS.

Chez 2 sujets avec lymphadénose cutanée bénigne, BRAUN-FALCO et BURG (41) ont obtenu les résultats immunocytologiques suivants :

| malade n° | 7    | 8    |
|-----------|------|------|
| IgS       | 38 % | 45 % |
| CFR-E     | 13 % | 30 % |

pourcentages donnés par rapport au nombre de cellules extraites de l'infiltrat.

Ces résultats conduisent ces auteurs à caractériser les infiltrats cutanés de la lymphadénose cutanée bénigne par un rapport de 2 pour 1 des lymphocytes B et T. Ils en concluent que la composition cellulaire de la lymphadénose cutanée bénigne est très semblable à celle des ganglions.

B) PSEUDO-LYMPHOMES.

1) Signalons que, contrairement aux résultats qu'ils ont obtenus dans le groupe des MF, BERNENGO et coll. (26) ont trouvé, dans le sang périphérique de 10 malades avec pseudo-lymphome, des taux non abaissés de rosettes actives. Chez 5 malades, ils trouvent un nombre de CFR-E supérieur à la normale, ce qui pourrait traduire une activité augmentée des lymphocytes T, peut-être par recrutement de lymphocytes T actifs dans le sang périphérique.

2) Les résultats de l'étude immunocytologique d'EDELSON (116) portant sur les infiltrats dans la papulose lymphomatoïde sont les suivants :

| Patient n°           | CFR-EAC | CFR-EA | CFR-E                   |
|----------------------|---------|--------|-------------------------|
| 14                   | aucune  | aucune | 92                      |
| 15                   | aucune  | aucune | 90                      |
| 16                   | aucune  | aucune | NF                      |
| 17                   | aucune  | aucune | NF                      |
| 18                   | aucune  | aucune | NF                      |
| coupes à congélation |         |        | suspensions cellulaires |



Aussi, EDELSON regroupe-t-il la papulose lymphomatoïde, le MF et le syndrome de Sézary sous le nom de lymphomes cutanés à cellules T.

### 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOCYTOLOGIQUES.

La seule remarque que nous puissions faire est celle ci : chez le malade n° 19, le seul test effectué est en désaccord avec les résultats de BRAUN-FALCO et BURG puisque nous avons trouvé, dans l'infiltrat, 52 % de cellules capables de former des rosettes spontanées avec les globules rouges de mouton.

### 4) DONNEES ULTRASTRUCTURALES DE LA LITTERATURE.

#### A) LYMPHADENOSIS BENIGNA CUTIS.

Au niveau des infiltrats cutanés de lymphadénose cutanée bénigne, SCHMOECKEL et coll. (267) ont montré : 1) que la population lymphocytaire est constituée pour l'essentiel par des centrocytes mais aussi par quelques centroblastes — ils signalent des signes de dégénérescence cellulaire (pycnose, altération des organelles, fragmentation des membranes cellulaires) au niveau de la plupart des cellules — 2) que le deuxième type cellulaire correspond bien à de grands histiocytes macrophages. Ils notent, en plus de ces deux types cellulaires principaux, des plasmocytes, des mastocytes, des polynucléaires neutrophiles et des polynucléaires éosinophiles.

#### B) PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE.

Le fait que LAURENT et AGACHE (200) aient observé, en microscopie électronique, des lymphocytes à noyaux cérébriformes identiques à ceux des petites cellules de Sézary corrobore les résultats immunocytologiques d'EDELSON (116), les lymphocytes ayant les propriétés de membrane des lymphocytes T.

### 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS DE MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

L'étude ultrastructurale de trois infiltrats lymphocytaires cutanés (Planche IX) ne nous permet pas d'affirmer avec certitude leur bénignité. En effet, si les cellules infiltrant la peau du malade n° 18 (figure 24) paraissent toutes correspondre à de petits lymphocytes matures, nous sommes obligés de constater qu'un fort contingent des cellules du malade n° 17 (figure 25) possèdent des nucléoles bien visibles et que certains lymphocytes du malade n° 19 (figure 26) possèdent un noyau fortement encoché.

#### INFILTRATS HISTIOCYTAIRES CUTANES BENINS.

Leur étude, par définition, n'entre pas dans le cadre des lymphomes malins. Nous en avons cependant rapporté un cas (observation n° 20, microscopie électronique : planche IX, figure 27). Il nous semble que des observations comparables ont été rapportées sous le nom de réticulo-histiocytose d'évolution bénigne (199), de réticulo-histiocytome du dos de l'adulte (198), de réticuloses circonscrites à évolution lente par THIERS, MOULIN et coll. (288). Il est probable également que certaines observations rapportées par CROSTI en 1951 (85) devaient correspondre à des infiltrats histiocytaires cutanés bénins.



On peut avancer l'hypothèse que la réputation de bénignité souvent associée à la réticulose histiocytaire décrite par CROSTI en 1951 (85) correspond précisément à des observations de ce type ayant pour substrat une population d'histiocytes normaux, ou du moins n'ayant pas subi de transformation maligne. A ce titre, la maladie de Crosti mériterait plus que tout autre le qualificatif de réticulose histiocytaire, si l'on ne savait pas aujourd'hui que l'histiocyte a une origine médullaire, donc n'appartient plus au système réticulaire. Le recours à l'étude ultrastructurale devrait faciliter à l'avenir l'interprétation de ces cas.

#### EN CONCLUSION :

— il semble qu'il existe un certain nombre d'infiltrats lymphocytaires cutanés bénins qu'il est très difficile, pour ne pas dire impossible, de différencier des lymphomes.

Les marquages cellulaires sur coupes à congélation devraient, dans un avenir proche, apporter une solution.

— les infiltrats histiocytaires cutanés bénins occupent une place de choix dans le diagnostic différentiel des lymphomes cutanés non épidermotropes.





## PLANCHE IX

### INFILTRATS CUTANES BENINS

#### A) LYMPHOCYTAIRES

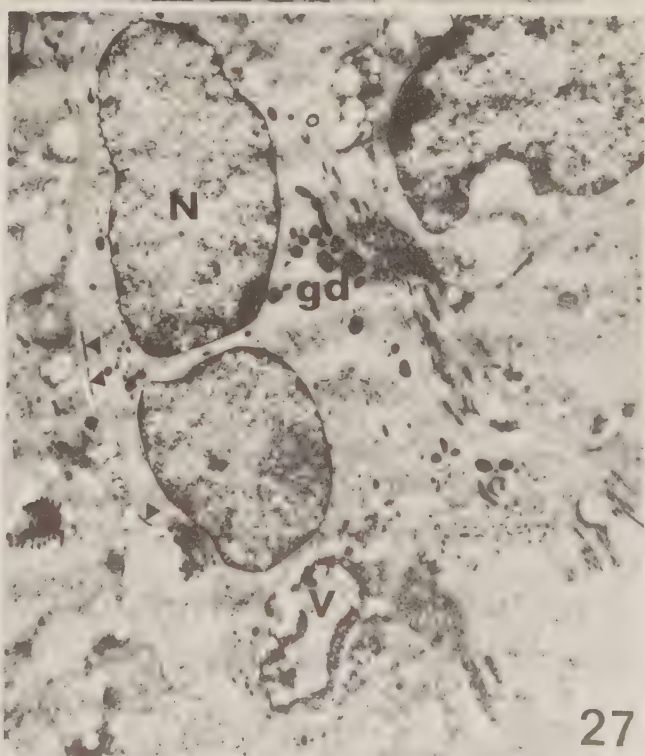
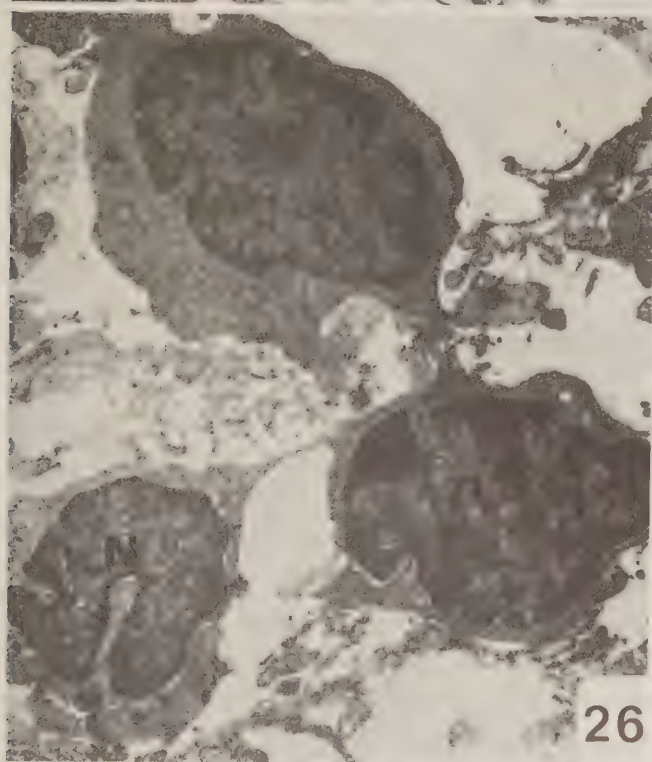
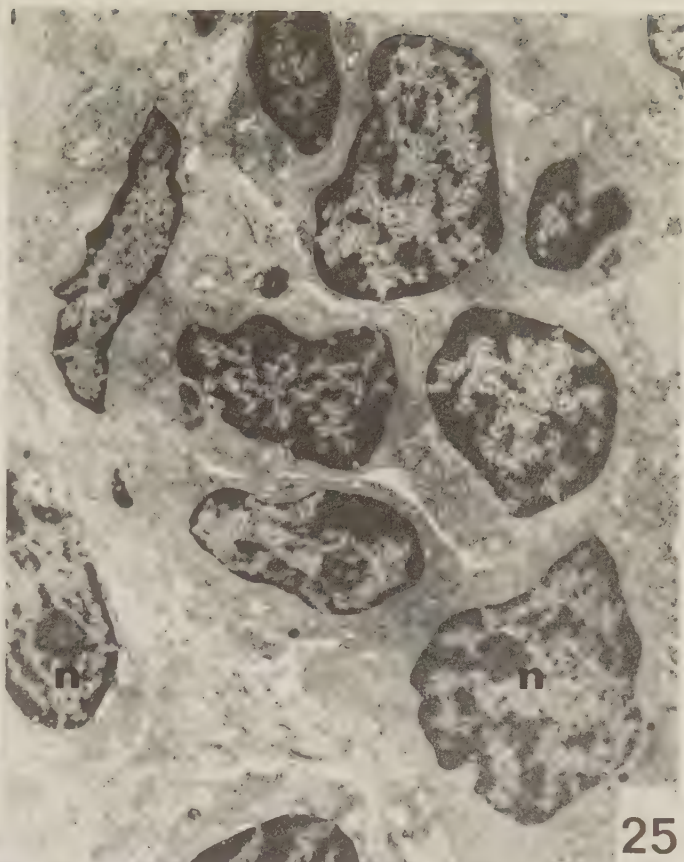
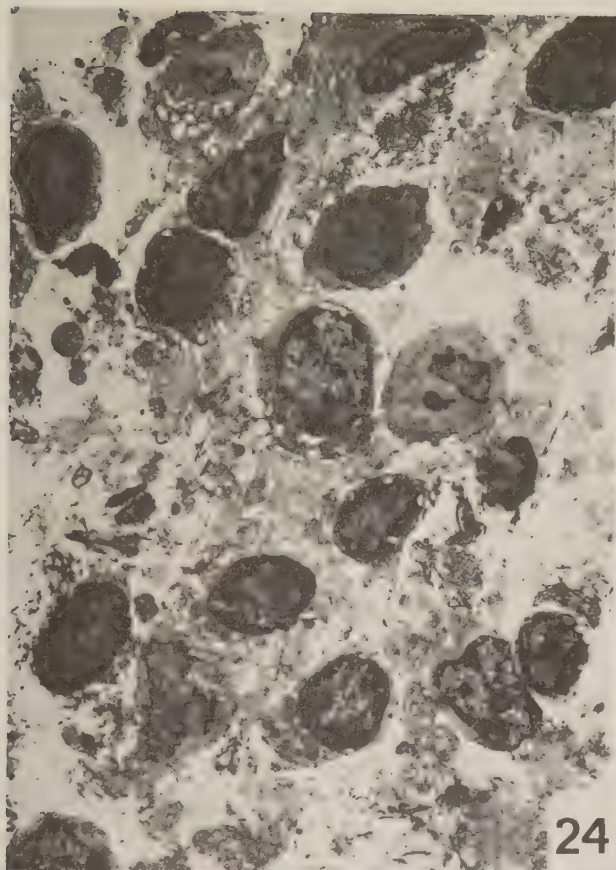
Fig. 24 : Infiltrat composé de petits lymphocytes matures typiques  
(Observation n° 18)  
X 3600

Fig. 25 : Infiltrat comparable. Noter le centre clair du nucléole (n) (Observation n° 17)  
X 7600

Fig. 26 : Même infiltrat composé de petits lymphocytes à cytoplasme dense, noyau (N)  
parfois encoché (Observation n° 19)  
X 10000

#### B) HISTIOCYTAIRES

Fig. 27 : Détail cellulaire : noyau (N) clair, irrégulier ; au niveau du cytoplasme, des vacuoles de phagocytose (B), des granules denses (gd). (Observation n° 20)  
A noter la présence d'épaississements membranaires localisés (flèches)  
X 8200





## C H A P I T R E   V I I I

\*

### CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES MALINS

#### 1) LA CLASSIFICATION ADOPTÉE.

##### A) LOCALISATIONS CUTANÉES DE LA MALADIE DE HODGKIN.

##### B) LYMPHOMES CUTANES MALINS NON HODGKINIENS.

###### 1) *Lymphomes cutanés épidermotropes.*

- mycosis fongoïde
- syndrome de Sézary : forme leucémoïde du mycosis fongoïde érythrodermique.

###### 2) *Lymphomes cutanés non épidermotropes.*

- type 1 : lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire
- type 2 : à petites cellules lymphoïdes atypiques à noyaux encochés.
- type 3 : à grandes cellules blastiques ou mélange de petites et grandes cellules.
- type 4 : immunoblastique
- type 5 : d'allure histiocytaire.

#### 2) ETUDE CRITIQUE DE CETTE CLASSIFICATION.

##### A) LYMPHOMES CUTANES EPIDERMOTROPES.

1) Les auteurs français ont toujours opposé le mycosis fongoïde aux autres lymphomes cutanés malins qu'ils nommaient "réticuloses cutanées malignes" en se fondant :

###### — *sur des critères cliniques :*

le mycosis fongoïde est une maladie qui reste longtemps localisée à la peau et dont l'évolution est généralement très lente, jusqu'à l'issue fatale.

Les autres lymphomes cutanés malins sont le plus souvent généralisés d'emblée et ont une évolution beaucoup plus rapidement fatale.

###### — *sur des critères histologiques :*

l'infiltrat du mycosis fongoïde se caractérise par sa situation dermique superficielle, son épidermotropisme (micro-abcès de PAUTRIER), sa disposition en bande avec bord inférieur bien défini et son polymorphisme.







L'infiltrat des autres lymphomes cutanés malins est séparé de l'épiderme qu'il n'envahit pas par une bande de derme superficiel libre ; il a une disposition disparate au bord inférieur irrégulier et il est monomorphe.

2) *A ces critères clinico-histopathologiques d'opposition s'ajoutent aujourd'hui :*

— *des critères immunocytologiques :*

Dans l'infiltrat du mycosis fongoïde, les lymphocytes T sont largement prépondérants.

Dans les autres lymphomes cutanés malins, l'infiltrat est le plus souvent composé par une prolifération de cellules lymphocytaires B.

— *des critères ultrastructuraux :*

Dans le mycosis fongoïde, on note la présence d'un grand nombre de cellules de Sézary-Lutzner.

Dans les autres lymphomes cutanés malins, on n'observe pas de cellules de ce type.

3) *Les raisons pour lesquelles nous avons regroupé mycosis fongoïde et syndrome de Sézary sous la dénomination de lymphomes cutanés épidermotropes sont les suivantes :*

— la similitude clinique du mycosis fongoïde dans sa forme érythrodermique et du syndrome de Sézary,

— le fait qu'un même malade puisse apparaître comme présentant successivement un syndrome de Sézary typique puis un mycosis fongoïde non moins typique.

— l'impossibilité de distinguer en microscopie photonique comme en microscopie électronique les infiltrats du mycosis fongoïde de ceux du syndrome de Sézary.

— la présence, dans certains mycosis fongoïdes, de cellules de Sézary circulantes.

4) *Le syndrome de Sézary correspond donc bien à la forme leucémoïde du mycosis fongoïde type Hallopeau (Pour parler de forme leucémique, il faut un blocage de maturation cellulaire au niveau de la moëlle, ce qui n'est pas le cas dans le syndrome de Sézary).*

5) *Nous ne groupons pas le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sous le nom de "lymphomes cutanés à cellules T" car, comme nous avons pu l'observer, les lymphomes cutanés T ne sont pas tous épidermotropes.*

**B) LYMPHOMES CUTANES NON EPIDERMOTROPES.**

1) *Pourquoi avoir substitué le terme de "lymphome" à celui de "réticulose" ?*

— parce qu'il est aujourd'hui possible de séparer (104) du système "réticulaire", un système de phagocytes mononucléés ayant une origine médullaire, les histiocytes étant donc des monocytes ayant quitté le sang pour se rendre aux tissus.

— Parce qu'il est clairement démontré aujourd'hui que la plupart des sarcomes



étiquetés autrefois histiocytaires (ou réticulo-histiocytaires) correspondent en fait à des proliférations malignes d'immunoblastes. On appelle par convention "immunoblastes", les lymphocytes transformés en blastes par un antigène ou par un mitogène (226).

— parce que, en définitive, l'immense majorité des sarcomes cutanés autrefois rassemblés sous le nom de "réticuloses cutanées malignes" intéressent en fait des cellules de la lignée lymphoïde.

## *2) Pourquoi avoir calqué cette classification sur celle des hématologistes ?*

Parce que ce n'est qu'en apprenant, avec les hématologistes, à reconnaître les cellules de nos infiltrats, en essayant de résoudre avec eux nos problèmes, que nous pouvons établir identités et différences entre les cellules qui prolifèrent dans la peau et celles qui se multiplient dans les ganglions (205).





## — CONCLUSIONS —

Les études immunologiques et ultrastructurales réalisées dans 16 cas de lymphomes cutanés malins et 4 cas d'infiltrats lymphocytaires ou histiocytaires d'apparence bénigne nous amènent aux conclusions suivantes :

### 1) Dans la maladie de Hodgkin :

- au sein des granulomes hodgkiniens cutanés, la population lymphocytaire T est prépondérante ;

- les cellules de Reed-Sternberg et de Hodgkin ont, au niveau de la peau, des caractéristiques ultrastructurales qui permettent de les distinguer aisément des cellules observées dans toutes les autres variétés de lymphomes cutanés malins ;

- les marqueurs lymphocytaires les plus spécifiques (HBLA et HTLA) ne permettent pas actuellement d'attribuer une origine lymphocytaire aux cellules de Reed-Sternberg. L'aspect ultrastructural de ces cellules suggère par contre une origine monohistiocytaire.

### 2) Les lymphomes épidermotropes (*Mycosis fongoïde* et *syndrome de Sézary*) ont en commun :

- un aspect ultrastructural caractérisé par la forte prédominance de cellules de Sézary,

- la présence, à la surface des cellules constituant les infiltrats, de marqueurs de membrane de lymphocytes T.

Le syndrome de Sézary apparaît donc comme la variété "leucémoïde" du mycosis fongoïde de type érythrodermique.

### 3) Les lymphomes non épidermotropes regroupent des proliférations uniquement dermiques de cellules que l'on peut :

- d'une part rapporter, par l'étude ultrastructurale, à l'un des 5 types histocytologiques de la classification lyonnaise de BRYON et coll.

- d'autre part identifier immunocytologiquement dans certains cas comme des proliférations de lymphocytes B ou T.

Nous avons montré d'ailleurs que le lymphome à cellules convolutées (type lymphoblastique de RAPPAPORT) n'est pas toujours identifiable par les examens histocytologiques de routine. Son identification nécessite donc l'appoint des techniques immunocytologiques.

### 4) Ni l'immunocytologie, ni l'ultrastructure ne nous ont apporté d'argument décisif pour différencier les infiltrats cutanés d'apparence bénigne des lymphomes cutanés de type 1. Ceci conduit à contester l'existence même de ces lymphomes de type 1.





La séparation formelle entre lymphomes cutanés malins épidermotropes et lymphomes cutanés malins non épidermotropes peut donc être affirmée sur les données immunocytologiques et ultrastructurales. Cette séparation nous paraît essentielle puisque, dans les lymphomes épidermotropes, le processus sarcomateux débute au niveau de la peau alors que, dans les lymphomes non épidermotropes, l'atteinte cutanée, même dans les rares cas où elle apparaît isolée, n'est que la traduction d'une atteinte proliférative du système lymphoïde.

**Le Président de la Thèse**

**J. THIVOLET**

**Vu et Permis d'Imprimer**

**LYON, le 12 Septembre 1977**

**Vu, le Directeur**

**l'Unité ALEXIS CARREL**

**Professeur R. MORNEX**

**Le Président de l'Université**

**Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales.**

**D. GERMAIN.**



— BIBLIOGRAPHIE —

1. ACKERMAN (A.B.), BREZA (T.S.) et CAPLAND (L.)  
Spongiotic Simulants of mycosis fungoïdes.  
*Arch. Dermatol.*, 1974, **109**, pp. 218-220.
2. AISENBERG (A.C.)  
Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease.  
*J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, pp. 1964-1970.
3. AISENBERG (A.)  
Malignant lymphoma (2e partie).  
*New. Engl. J. Med.*, 1973, **18**, pp. 935-941.
4. AISENBERG (A.C.) et LONG (J.C.)  
Lymphocyte Surface Characteristics in Malignant Lymphoma.  
*Amer. J. Med.*, 1975, **58**, pp. 300-306.
5. AIUTI (F.), CEROTTINI (J.C.), COOMBS (R.R.A.) et al.  
Identification, enumeration and isolation of B and T lymphocytes from human peripheral blood. Report WHO/IARC, Sponsored workshop on Human B and T cells. London, 15-17 july 1974.  
*Scand. J. Immunol.*, 1974, **3**, pp. 521-532.
6. ALARIO (A.)  
Etude immunologique et immunocytochimique des localisations cutanées des lymphomes malins et de la sarcoïdose.  
Diplôme d'Etudes et de Recherches en Biologie Humaine.  
Lyon 1977.
7. ALARIO (A.), CLAUDY (A.L.), FAURE (M.) et THIVOLET (J.)  
Identification immunologique et cytochimique combinée des cellules nucléées du sang périphérique humain normal.  
*Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1977, **18**, n°1, pp 45-52.
8. ALDERSON (W.E.), BARROW (G.I.) et TURNER (R.L.)  
Sezary's Syndrome.  
*Br. Med. J.*, 1955, **1**, pp. 256-260.
9. ALLEN (A.C.)  
Mycosis fungoides in the skin.  
St Louis, C.V. Mosely, 1954, p. 1010.





10. AMBLARD (P.), SCHAEFER (R.), SOTTO (J.J.), MARTEL (J.), BENSIA (J.C.) et FILLON (J.P.)  
Les manifestations cutanées de la maladie de Hodgkin. A propos de l'étude de 94 sujets  
porteurs de cette affection.  
**Sem. Hôp. Paris**, 1973, **49**, pp. 3073-3078.
11. ANDERSEN (E.)  
Depletion of thymus dependent lymphocytes in Hodgkin's disease.  
**Scand. J. Haematol.**, 1974, **12**, pp. 263-269.
12. ANDREEV (V.C.), PETKOV (I.), BEROVA (N.) et MUSTAKOV (G.)  
Isolated Lymphogranulomatosis of the skin.  
**Dermatologische Monatsschrift**, 1975, **161**, pp. 209-214.
13. AUFFRET (Nicole).  
Le Mycosis Fongoïde bulleux. (à propos d'une observation).  
Thèse Med., Paris, 1977, 43 p.
14. AVRAMEAS (S.)  
Coupling of enzymes to proteins with glutaraldehyde : use of conjugates for the detection  
of antigens and antibodies.  
**Immunochemistry**, 1969, **6**, pp. 43-52.
15. BACH (J.F.), DORMONT (J.), DARDENNE (M.) et BALNER (H.)  
In vitro rosette inhibition by antihuman anti-lymphocyte serum : correlation with skin  
graft prolongation in subhuman primates.  
**Transplantation**, 1969, **8**, pp. 265-280.
16. BAFVERSTEDT (B.)  
Über lymphadenosis benigna cutis.  
**Acta Derm. Venereol.**, 1943, **24** (suppl. 11), pp. 1-202.
17. BARRIERE (H.), LITOUX (P.), BUREAU (B.) et GERAUT (Ch.).  
Examen en microscopie électronique à balayage dans 5 cas de lymphomes cutanés malins.  
**Ann. Derm. Vénéréol. (Paris)**, 1977, **104**, n° 6, pp. 461-463.
18. BASTEN (A.), MILLER (J.F.A.), SPRENT (J.) et PYE (J.)  
A receptor for antibody on B lymphocytes. I Method of detection and functional  
significance.  
**J. Exp. Med.**, 1972, **135**, pp. 610-626.
19. BASTEN (A.), MILLER (J.F.A.), WARNER (N.L.), ABRAHAM (R.), CHIA (E) et  
GAMBLE (J.).  
A subpopulation of T cells bearing Fc receptors.  
**J. Immunol.**, 1975, **115**, pp. 1159-1165.
20. BAZEX (A.), BAZEX (J.), CAZAVET (A.), SARRAMON (J.P.), FERRERE (J.) et  
ZEMB (J.P.).  
Mycosis fongoïde traité par applications locales de caryolysine selon le schéma de  
Van Scott et découverte en cours de traitement d'un épithélioma vésical.  
**Bull. Soc. fr. Dermatol. Syphiligr.**, 1975, **82**, pp. 156-157.



21. BELAICH (S.), BONVALET (D.), SCHNITZLER (L.) et DEGOS (R.)  
Maladie de Hodgkin ganglio-splénique succédant à une réticulose cutanée maligne.  
**Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.**, 1974, **81**, pp. 400-403.
22. BELPOMME (D.), LELARGE (N.), JOSEPH (R.) et MATHE (G.).  
An Immunological Classification of Leukemias and Non Hodgkin's Hematosarcomas  
Based on T and B Cell Membrane Markers with special Reference to Null "Cell" Disorders.  
**Europ. J. Cancer**, 1977, **13**, n°4-5, pp. 311-319.
23. BENJAMIN (R.S.), WIERNIK (P.H.), O'CONNELL (M.J.), CHANG (P.), et SUTHERLAND (J.C.).  
A comparaison of cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (COP) with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) in the treatment of nodular, poorly differentiated lymphocytic lymphoma.  
**Cancer** 1976, **38**, pp. 1896-1902.
24. BENZA (J.C.), MICOUIN (Cl.), SCHAEERER (R.), SOTTO (J.J.) et HOLLARD (D.).  
Quantitative study of T and B lymphocytes in Hodgkin's disease.  
**Biomedicine**, 1977, **26**, n°2, pp. 137-144.
25. BERNENGO (M.G.), PIPPIONE (M.) et ZINA (G.).  
Micosi fungoide e linfomi cutanei. Studio citomorfologico e citochimico. Nota preliminare.  
**G. ital. Dermatol., Minerva dermatol.**, 1975, **110**, pp. 372-381.
26. BERNENGO (M.G.), CAPELLA (G.), MASCOLI (I.) et ZINA (G.)  
Active Rosette Test in Cutaneous Lymphoproliferative Disorders.  
**Dermatologica**, 1977, **154**, n°6, pp. 342-349.
27. BERNSTEIN (H.), SHUPACK (J.) et ACKERMAN (B.).  
Cutaneous pseudolymphoma resulting from antigen injections.  
**Arch. Dermatol.**, 1974, **110**, pp. 756-757.
27. BERNSTEIN (H.), SHUPACK (J.) et ACKERMAN (B.).  
Cutaneous pseudolymphoma resulting from antigen injections.  
**Arch. Dermatol.**, 1974, **110**, pp. 756-757.
28. BIANCO (C.), PATRICK (R.) et NUSSENZWEIG (V.)  
A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen antibody complement complexes. I Separation and characterization.  
**J. Exp. Med.**, 1970, **132**, pp. 702-720.
29. BINIAMINOV (M.) et RAMOT (B.).  
Possible T-lymphocytes origin of Reed-Sternberg cells.  
**Lancet**, 1974, **I**, p. 368.
30. BLAYLOCK (W.B.), CLENDENNING (W.E.) et CARBONNE (P.P.)  
Normal immunologic reactivity in patients with the lymphoma mycosis fungoides.  
**Cancer**, 1966, **19**, pp. 233-236.
31. BLOCK (J.B.), EDGCOMB (J.), EISEN (A.) et VANS COTT (E.J.)  
Mycosis fungoides : natural history and aspects of its relationship to other malignant lymphomas.  
**Amer. J. Med.**, 1963, **34**, pp. 228-235.



32. BLOOMFIELD (C.), KERSEY (J.H.), BRUNNING (R.D.) et GAJL-PECZALSKA (K.J.)  
Signification pronostique des marqueurs de surface des lymphocytes dans les lymphomes malins non hodgkiniens de l'adulte.  
*Lancet*, 1976, 2, n° 7999, pp. 1330-1333.
33. BLUEFARB (S.M.)  
Cutaneous Manifestations of the Malignant Lymphomas.  
Charle C. Thomas, Springfield III, 1959.
34. BLUM (R.H.) et CARTER (S.K.)  
Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity.  
*Ann. Intern. Med.*, 1974, 80, pp. 249-259.
35. BONVALET (D.), BELAICH (S.), DEGOS (R.) et LEBRUN (J.)  
Image histologique du syndrome de Sezary au cours d'un mycosis fongoïde.  
*Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1972, 79, pp. 102-105.
36. BORN (A.) et BORN (W.).  
Blacklight - Meladine - Photochemotherapie (PUVA).  
*Aktuelle Dermatol.*, 1975, 1, pp. 187-198.
37. BOURLOND (A.), SMOES (J.) et DE WEERT (J.).  
Syndrome de Sézary.  
*Arch. Belg. Derm. Syph.*, 1970, 26, pp. 521-527.
38. BOYUM (A.)  
Separation of leucocytes from blood and bone marrow.  
*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1968, 21, suppl. 97, pp. 1-7.
39. BOZZETO Gérard  
Contribution à l'étude des hémoréticulopathies malignes de l'adulte. (A propos de 37 cas).  
Thèse Marseille, 1975, 200 pages.
40. BRAUN-FALCO (O.), MARGHESCU (S.) et WOLFF (H.H.)  
Pagetoide reticulose. Morbus Woringer-Kolopp.  
*Hautarzt*, 1973, 24, pp. 11-21.
41. BRAUN-FALCO (O.) et BURG (G.).  
Lymphoreticuläre Proliferationen in der Haut. Cytochemische und immuncytologische Untersuchungen bei Lymphadenosis benigna cutis.  
*Hautarzt*, 1975, 26, pp. 124-132.
42. BRAUN-FALCO (O.), BURG (G.) et WOLFF (H.H.).  
Kutane Lymphome und Pseudolymphome. Immunzytologische, enzymotochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen.  
*Rev. thérapeut.*, 1976, 33, pp. 543-550.
43. BRAYLAN (R.C.), JAFFE (E.S.) et BERARD (C.W.).  
Malignant lymphomas : current classifications and new observations.  
*Pathol. Annu.*, 1975, 83, pp. 534-552.





44. BREHMER-ANDERSSON (E.).  
Mycosis fungoides and its relation to Sezary's Syndrome, Lymphomatoid Papulosis, and Primary cutaneous Hodgkin's Disease. (A clinical, Histopathologic and Cytologic Study of Fourteen Cases and a critical review of the literature).  
*Acta Dermato-Venereol. Suppl.*, 1976, **56**, pp. 9-142.
45. BREWITT (H.), HARTUNG (J.) et HOFFMANN (K.).  
Participation des paupières et de l'orbite dans le mycosis fongoide.  
*Klin. Monatsbl. Augenheilkde*, 1974, **164**, pp. 345-349.
46. BRIZARD (C.P.)  
Le traitement de la maladie de Hodgkin.  
*Lyon Médical*, 1977, **237**, n° 12, pp. 921-928.
47. BROCHIER (J.).  
Préparation et propriétés de Sérums hétérologues spécifiques des lymphocytes T humains. in "Techniques de séparation et d'identification des lymphocytes humains", INSERM, 1976, **57**, pp. 196-204.
48. BROCHIER (J.), ABOU HAMED (Y.A.), GUEHO (J.P.) et REVILLARD (J.P.).  
Study of human T and B lymphocytes with heterologous antisera. I. Préparation, specificity and properties of antisera.  
*Immunology*, 1976, **31**, pp. 749-758.
49. BRODER (S.), EDELSON (R.L.), LUTZNER (M.A.), NELSON (D.L.), MACDERMOTT (R.P.), DURM (M.E.), GOLDMAN (C.K.), MEADE (B.D.) et WALDMANN (T.A.).  
The Sezary Syndrome. A malignant proliferation of helper T. cells.  
*The Journal of Clinical Investigation*, 1976, **58**, pp. 1297-1306.
50. BROOME (J.D.), ZUCKER-FRANKLIN (D.), WEINER (M.S.), BIANCO (C.) et NUSSENZWEIG (V.).  
Leukemic cells: with membrane properties of thymus-derived (T) lymphocytes in a case of Sezary's syndrome : morphologic and immunologic studies.  
*Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1973, **1**, pp. 319-329.
51. BROUET (J.C.), FLANDRIN (G.) et SELIGMANN (M.).  
Indications for the thymus derived nature of the proliferating cells in six patients with Sezary's syndrome.  
*N. Engl. J. Med.*, 1973, **289**, pp. 341-344.
52. BROUET (J.C.), FLANDRIN (G.), SASPORTES (M.), PREUD'HOMME (J.L.) et SELIGMANN (M.).  
Chronic lymphocytic leukaemia of T-cell origin.  
*Lancet*, 1975, **II**, pp. 890-893.
53. BROWNLEE (T.R.) et MURAD (T.M.).  
Ultrastructure of mycosis fungoides.  
*Cancer*, 1970, **26**, pp. 686-698.
54. BRYON (P.A.), GENTILHOMME (O.), NOEL (P.) et FIERE (D.).  
Signification pathologique de la maladie de Hodgkin.  
*Lyon Medical*, 1974, **231**, pp. 1037-1039.



55. BRYON (P.A.)  
Inclusion en epoxy des biopsies médullaires pour le diagnostic hématologique.  
*Pathol. Biol.*, 1976, **24**, pp. 75-79.
56. BRYON (P.A.), GENTILHOMME (O.) et FIERE (D.).  
Classification histo-cytologique des lymphomes malins non hodgkiniens.  
*La nouvelle presse médicale*, 1976, **5**, pp. 514-515.
57. BURBANK (F.)  
Patterns in cancer mortality in the United States : 1950-1967.  
*N.C.I. Monograph.*, 1971, n° **33**, pp. 496-504.
58. BUREAU (Y.), BARRIERE (H.) et GUENEL (J.).  
La réticulose érythrodermique avec réticulinémie. A propos de trois observations d' "hommes rouges".  
*Presse Méd.*, 1959, **67**, pp. 2276-2278.
59. BURG (G.) et BRAUN-FALCO (O.).  
Qualitative und quantitative Aspekte der cellulären Reaktion in Haut und Blut bei Mycosis fungoides. Eine cytochemische Studie.  
*Hautarzt*, 1974, **25**, pp. 178-187.
60. BURG (G.) et BRAUN-FALCO (O.)  
Classification and differentiation of cutaneous lymphomas. Enzyme-cytochemical and immunocytological studies.  
*Brit. J. Dermatol.*, 1975, **93**, pp. 597-599.
61. BURG (G.) et BRAUN-FALCO (O.).  
T- und B - lymphozyten in Hautveränderungen Kutaner Lymphome. Ein Beitrag zur Klassifikation lymphoretikulärer Proliferationen in der Haut.  
*Dtsche. med. Wschr.*, 1975, **100**, pp. 2562-2564.
62. CALABRESI (P.) et TURNER (R.W.).  
Beneficial effects of triacetyl azauridine in psoriasis and mycosis fungoides.  
*Ann. Intern. Med.*, 1966, **64**, pp. 352-371.
63. CANTOR (H.) et BOYSE (E.A.)  
T cell subclasses and regulation of the immune response in "Suppressor cells in immunity  
*Int. Symp. S.K. Singhal and N.R.St. C. Sinclair Ed., Univ. Western Ontario Press, London Canada*, 1975, P. 34.
64. CARO (W.A.) et HELWIG (E.B.).  
Cutaneous lymphoid hyperplasia.  
*Cancer*, 1969, **24**, pp. 487-497.
65. CATOVSKY (D.), HOLT (P.J.L.) et DALTON (D.A.G.)  
Lymphocyte transformation in immunoproliferative disorders.  
*Br. J. Cancer*, 1972, **26**, pp. 154-163.
66. CAWLEY (E.P.), CURTIS (A.C.) et LEACH (J.E.K.).  
Is mycosis fungoides a reticuloendothelial neoplastic entity ?  
*Arch. Derm. and Syph.*, 1951, **64**, pp. 255-272.





67. CHABNER (B.A.), JOHNSON (R.E.), YOUNG (R.G.), CANELLOS (G.P.), HUBBARD (S.P.), JOHNSON (S.K.) et DEVITA (V.T.).  
Sequential Nonsurgical and Surgical Staging of Non Hodgkin's lymphoma.  
*Ann. Int. Med.*, 1976, **85**, 2, pp. 149-154.
68. CHANG (A.H.) et NG (A.B.P.).  
The cellular manifestations of mycosis fungoïdes in cerebrospinal fluid. A case report.  
*Acta cytol.*, 1975, **19**, pp. 148-151.
69. CHAPMAN (R.S.) et PAUL (C.J.)  
Poikiloderma atrophicans vasculare as a pointer to reticulosis of the skin.  
*Postgrad. med. J.*, 1975, **51**, pp. 463-467.
70. CHELLOUL (N.), DAUMAS-DUPORT (C.), BONVALET (D.), BRIERE (J.), VORHAUER-ATLAN (W.) et BERNAU (D.).  
Pathologie ganglionnaire au cours des dermatoses avec cellules de Sezary circulantes.  
*Biomedicine*, 1976, **24**, pp. 62-79.
71. CIVATTE (J.).  
Histopathologie cutanée.  
Editions Médicales Flammarion, 1967.
72. CIVATTE (J.) et BLANCHET (Ph.).  
Les hématodermies.  
*Actual. Hematol.*, 1975, **9**, pp. 153-161.
73. CLAUDY (A.L.)  
The immunological identification of the Sezary cell.  
*Brit. J. Derm.*, 1974, **91**, pp. 597-599.
74. CLAUDY (A.), SCHMITT (D.), VIAC (J.), SOUTEYRAND (P.) et THIVOLET (J.)  
Immunocytochemical identification of mononuclear cells in cutaneous lymphomas.  
Meeting of European Society for Dermatological Research AMSTERDAM, 1976.  
*J. Invest. Derm.*, 1976, **66**, p. 256.
75. CLAUDY (A.), SCHMITT (D.), ALARIO (A.), TOURAIN (J.L.), BRYON (P.A.)  
SOUTEYRAND (P.) et THIVOLET (J.).  
Immunologic and morphologic studies of a case of B cell lymphoma with cutaneous involvement.  
Meeting of European Society for Dermatological Research, AMSTERDAM, 2-4 May 1977.  
*J. Invest. Derm.*, 1977, **68**, p. 251.
76. CLEMMESSEN (J.).  
Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. IV.  
*Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, Suppl. 247, Munksgaard, Copenhagen.
77. CLENDENNING (W.E.), BRECHER (G.) et VAN SCOTT (E.J.).  
Mycosis Fungoides. Relationship to Malignant Cutaneous Reticulosis and the Sezary Syndrome.  
*Archiv. Derm.*, 1964, **89**, pp. 785-792.



78. COHNEN (G.), AUGENER (W.), KONIG (E.), BRITTINGER (G.) et DOUGLAS (S.D.).  
B lymphocytes in Hodgkin's disease.  
*New Engl. J. Med.*, 1973, 288, pp. 161-162.
79. COHNEN (G.), AUGENER (W.), BRITTINGER (G.) et DOUGLAS (S.D.)  
Rosette-forming lymphocytes in Hodgkin's disease.  
*New Engl. J. Med.*, 1973, 289, p. 863.
80. COHNEN (G.)  
Distribution of erythrocyte receptors at the surface membrane of human T-lymphocytes.  
*Biomedicine*, 1976, 25, pp. 48-51.
81. CONSTANTINE (V.S.).  
Current concepts in Mycosis Fungoides ; its nosology, diagnosis and treatment.  
*International Journal of dermatology*, 1976, 15, pp. 723-731.
82. CORDIER (J.F.), CREYSSEL (R.) et BRYON (P.A.).  
Lymphosarcomes chez les malades ayant une gammopathie monoclonale.  
*La Nouv. Presse méd.*, 1977, 6, n° 26, p. 2349.
83. COSSMAN (J.), SCHNITZER (B.) et DEEGAN (M.J.).  
Immunologic Surface Markers in Non Hodgkin's Lymphomas.  
*Amer. J. Pathol.*, 1977, 87, n° 1, pp. 19-32.
84. CROSSEN (P.E.), MELLOR (J.E.L.), FINLEY (A.G.), RAVICH (R.B.M.), VINCENT (P.C.)  
et GUNZ (F.W.).  
The Sezary syndrome, cytogenetic studies and identification of the Sezary cell as an abnormal lymphocyte.  
*Am. J. Med.*, 1971, 50, pp. 24-34.
85. CROSTI (A.).  
Micosi fungoide e reticolo-istiocitomi cutanei maligni.  
*Min. dermat.*, 1951, 26, pp. 3-11.
86. CROSTI (F.), INNOCENTI (M.), PRANDI (G.) et CAPUTO (R.).  
Ultrastructural Study of Peculiar Cytoplasmic Paracrystalline Bodies and of Mast Cells  
in Mycosis Fungoides.  
*J. cutan. Pathol.*, 1975, 2, pp. 149-154.
87. DAGNAC (J.P.).  
Les formes viscérales du mycosis fongoide. (A propos d'un cas avec localisation pulmonaire).  
Thèse med. Lyon, 1970, 96 P.
88. DANTCHEV (D.), BÉLPOUME (D.) et MATHE (G.)  
Etude critique de la sémiologie morphologique des leucocytes mononucléés normaux et  
pathologiques à l'aide de la microscopie électronique à balayage. Corrélations avec les  
marqueurs immunologiques des surfaces cellulaires.  
*Rencontre biologique*, 1976, pp. 13-36.



89. DAVEY (F.R.), GOLDBERG (J.), STOCKMAN (J.) et GOTTLIEB (A.J.).  
Immunologic and Cytochemical cell Markers in Non-Hodgkin's Lymphomas.  
**Laboratory Investigation**, 1976, **35**, pp. 430-438.
90. DAVIES (R.W.) et HODGSON (G.A.).  
Lymphocytic lymphoma in a patient with diabetes mellitus.  
**Brit. J. Dermatol., Suppl.**, 1973, **89**, pp. 25-28.
91. DEBAST (C.), MORIAME (N.), WANET (J.), LEDOUX (M.), ACHTEN (G.) et KENIS (Y.)  
Bleomycin in mycosis fungoides and reticulum cell sarcoma.  
**Arch. Dermatol.**, 1971, **104**, pp. 508-512.
92. DEGOS (R.)  
Dermatologie.  
Flammarion Edit. Paris.
93. DEGOS (R.) et OSSIPOWSKI (B.).  
Le dermogramme.  
**Dermatologica**, 1957, **115**, pp. 482-490.
94. DEGOS (R.), OSSIPOWSKI (B.), CIVATTE (J.) et TOURAINE (R.).  
Réticuloses cutanées (Réticuloses histio-monocytaires).  
**Ann. Derm. Syph.**, 1957, **84**, pp. 125-152.
95. DEGOS (R.), DELORT (J.), CIVATTE (J.), OSSIPOWSKI (B.) et PUISSANT (A.).  
Réticulose histiocytaire maligne précédée d'une dermatose psoriasiforme évoluant depuis 28 ans. Signes de malignité clinique et histologique (dermogramme) plus précoces que les signes histologiques.  
**Bull. Soc. franç. Derm. Syphil.**, 1959, **66**, pp. 44-46.
96. DEGOS (R.), CIVATTE (J.), TOURAINE (R.), OSSIPOWSKI (B.) et GONZALEZ-MENDOZA (A.).  
Confrontation anatomo-clinique de 129 hémoréticulopathies malignes cutanées.  
**Ann. Derm. Syph.**, 1965, **92**, pp. 121-127.
97. DEGOS (R.), BELAICH (S.), CIVATTE (J.), BONVALET (D.), FLANDRIN (M.G.) et RESTOUT (S.).  
Syndrome de Sezary associé à une mucinose folliculaire généralisée.  
**Bull. Soc. fr. Dermatol. Syphilig.**, 1973, **80**, n°6, pp. 621-623.
98. DE GRACIANSKY (P.), FLANDRIN (G.), BEER (F.), PERALS (P.) et DASSONVILLE (M.).  
Hématodermie à lymphocytes T.  
**Ann. Derm. Vénéréol.**, 1977, **104**, n°6-7, pp. 467-469.
99. DEGREEF (H.), HOLVOET (C.), VAN VLOTEN (W.A.), DESMET (V.) et DE WOLF-PEETERS (C.).  
Woringer-Kolopp disease. An epidermotropic variant of Mycosis Fungoides.  
**Cancer**, 1976, **38**, pp. 2154-2165.
100. DEL GIACCO (G.S.), LEONE (A.L.), LOCCI (F.), MANCONI (P.E.), TOGNELLA (S.) MANTOVANI (G.) et GRIFONI (V.).  
Antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus and in Hodgkin's disease :





- a comparaison by immunofluorescence.  
**Biomedicine**, 1976, **25**, pp. 79-80.
101. DESPREZ-CURELY (J.P.), PIGIS (F.) et DANA (M.).  
 La lymphographie dans le mycosis fongoïde.  
 XIVe Congr. International dermatologie, PADOUE-VENISE 22-27 mai 1972.
102. DEWALD (G.), SPURBECK (J.L.) et VITEK (H.A.).  
 Chromosomes in a Patient with the Sézary Syndrome.  
**Mayo Clin. Proc.**, 1974, **49**, pp. 553-557.
103. DICKLER (H.B.) et KUNKEL (H.G.).  
 Interaction of aggregated globulin with B lymphocytes.  
**J. Exp. Med.**, 1972, **136**, pp. 191-196.
104. DIEBOLD (J.).  
 Systeme reticulo-endothélial et système des macrophages mononucléés.  
**Sem. Hôp. Paris**, 1973, **49**, n° 37-38, pp. 2467-2473.
105. DIEBOLD (J.) et REYNES (M.)  
 Les immunoblastes. Morphologie et signification dans les syndromes réactionnels et prolifératifs du tissu lymphoïde.  
**Sem. Hôp. Paris**, 1976, **52**, pp. 1911-1916.
106. DING (J.C.), ADAMS (P.B.), PATISON (M.) et COOPER (I.A.).  
 Thymic origin of abnormal lymphoid cells in Sézary Syndrome.  
**Cancer**, 1975, **35**, pp. 1325-1332.
107. DJALDETTI (M.), BESSLER (H.), FISHMAN (P.) et MACHTEY (I.).  
 Fonctionnal and ultrastructural studies of Sezary cells.  
**Nouv. Rev. fr. Hematol.**, 1975, **15**, pp. 567-573.
108. DOUTRE (M.S.), BIOULAC (P.), KERN (A.M.), BROUSTET (A.) et BEYLOT (C.).  
 La papulose lymphomatoïde. Etude ultrastructurale. Revue de la littérature.  
**Semaine des Hôpitaux de Paris**, 1977, **53**, n° 22-23, pp. 1351-1358.
109. DUBOIS (P.), AMBLARD (P.), MARTEL (J.), SCHAEERER (R.) et FILLON (J.P.).  
 Les manifestations cutanées de la maladie de Hodgkin. A propos de l'étude systématique de 94 sujets porteurs de cette affection.  
**Bull. Soc. fr. Dermatol. Syphiligr.**, 1973, **80**, pp. 309-313.
110. DUPONT (A.) et VANDAELE (R.)  
 Réticulose épidermotrope accompagnée de lésions gastriques et vertébrales.  
**Arch. Belges Derm. Syph.**, 1959, **15**, pp. 267-274.
111. DUPRE (A.), BOLINELLI (R.), CHRISTOL (B.) et BONAFE (J.L.).  
 La variété médio-dorsale de l'infiltration lymphocytaire de la peau (Jessner et Kanof).  
 Présentation de deux observations dont une associée à une maladie de Hodgkin.  
**Dermatologica**, 1973, **147**, pp. 299-308.



112. DUPRE (A.), BONAFE (J.L.), CARRERE (S.), BOUISSOU (H.) et GROZEDA (J.).  
Lymphome cutané complexe avec aspect histologique de "maladie" de Woringer-Kolopp.  
*Ann. Derm. Vénéréol. (Paris)*, 1977, **104**, n° 4, pp. 321-323.
113. EDELSON (R.), FACKTOR (M.), ANDREWS (A.), LUTZNER (M.) et SCHEIN (P.).  
Successful management of the Sézary Syndrome. Mobilisation and Removal of Extra-vascular Neoplastic T Cells by Leukapheresis.  
*N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, pp. 293-294.
114. EDELSON (R.L.), KIRKPATRICK (C.H.), SHEVACH (E.M.), SCHEIN (P.S.), SWITH (R.W.) GREEN (I.) et LUTZNER (M.).  
Preferential cutaneous infiltration by neoplastic thymus-derived lymphocytes. Morphologic and functional studies.  
*Ann. Intern. Med.*, 1974, **80**, pp. 685-691.
115. EDELSON (R.L.), LUTZNER (M.A.), KIRKPATRICK (C.H.), SHEVACH (E.M.) et GREEN (I.)  
Morphologic and Functional Properties of the Atypical T Lymphocytes of the Sézary Syndrome.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 558-566.
116. EDELSON (R.L.).  
Cutaneous T-Cell Lymphomas : Clues of a Skin-Thymus interaction.  
*J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, pp. 419-424.
117. EDELSTEIN (G.R.), CLARK (T.) et HOLT (J.G.).  
Dosimetrie pour traitement par faisceau d'électron sur la totalité du corps dans le mycosis fongoïde.  
*Radiology*, 1973, **108**, pp. 691-694.
118. ELLMAN (L.)  
Bone Marrow Biopsy in the Evaluation of Lymphoma, Carcinoma and Granulomatous Disorders.  
*Am. J. Med.*, **60**, pp. 1-7.
119. EPSTEIN (E.H.), LEVIN (D.L.), CROFET (J.D.) et al.  
Mycosis fungoides. Survival, prognostic features, response to therapy and autopsy findings.  
*Medicine*, 1972, **15**, pp. 61-72.
120. ESCOVITZ (E.S.), SOULEN (R.L.), VAN SCOTT (E.J.), KALMANSON (J.D.) et BARRY (W.E.).  
Mycosis fungoides : a lymphographic assessment.  
*Radiology*, 1974, **112**, pp. 23-27.
121. ESPINOUSE (D.), TOURAINE (J.L.), TOURAINE (F.), SCHMITT (D.) et QUINCY (C.).  
Specific anti-human B lymphocytes serum : evaluation by cytotoxicity, rosette inhibition and immunoenzymatic staining (à paraître).
122. EVANS (J.), SMITH (M.A.) et STEEL (C.M.).  
Glutaraldehyde and human T cell rosettes.  
*J. Immunol. Meth.*, 1975, **7**, pp. 371-378.





123. FALLETA (J.M.), RAMANUJAM (M.S.), STARLING (K.A.) et FERNBACH (D.J.).  
Ig-positive lymphocytes in Hodgkin's disease.  
*New Engl. J. Med.*, 1973, **288**, pp. 581-582.
124. FENWICK (J.D.).  
Mycosis fungoides involving the external auditory meatus.  
*J. Laryngol. Otol.*, 1975, **89**, pp. 1155-1159.
125. FERRARINI (M.), TONDA (G.), RISSO (A.) et VIALE (G.).  
Lymphocyte membrane receptors in human lymphoid leukemias.  
*Europ. J. Immunol.*, 1975, **5**, pp. 89-93.
126. FISHER (E.R.), HORVAT (B.L.) et WECHSLER (H.L.).  
Ultrastructural features of mycosis fungoides.  
*Am. J. Clin. Pathol.*, 1972, **58**, pp. 99-110.
127. FLANDRIN (G.) et BROUET (J.C.)  
The Sezary Cell : Cytologic, Cytochemical and Immunologic studies.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 575-583.
128. FLANDRIN (G.) et DANIEL (M.T.).  
Beta-glucuronidase activity in Sézary cells.  
*Scand. J. Haematol.*, 1974, **12**, pp. 23-31.
129. FLANDRIN (G.) et BROUET (J.C.).  
La cellule de Sézary. Etude cytologique, cytochimique et immunologique.  
*Actual. Hematol.*, 1975, **9**, pp. 162-174.
130. FLAXMAN (B.A.), ZELAZNY (G.) et VAN SCOTT (E.J.).  
Non specificity of characteristic cells in mycosis fungoides.  
*Arch. Derm.*, 1971, **104**, pp. 141-147.
131. FLEISCHMAJER (R.) et EISENBERG (S.).  
Sezary's reticulosis : its relationship with neoplasias of the lymphoreticular system.  
*Arch. Dermatol.*, 1964, **89**, pp. 9-19.
132. FORNI (L.) et PERNIS (B.)  
Interaction between Fc receptors and membrane immunoglobulins on B lymphocytes, in  
"Membrane receptors of lymphocytes", INSERM Symp. n° 1, North Holland Publ.,  
Seligmann, J.L. Preud'homme, K.M. Kourilsky Ed., 1975, p. 193.
133. FREEMAN (C.), BERG (J.W.) et CUTLER (J.).  
Occurence and prognosis of extranodal lymphomas.  
*Cancer*, 1972, **29**, pp. 252-260.
134. FRIDMAN (W.H.), NEAUPORT-SAUTES (C.), GUIMEZANESCA (A.) et GISLER (R.H.).  
Relation between Fc receptors of activated T cells, immunoglobulin binding factor and  
suppression of in vitro antibody synthesis, in "Membrane receptors of lymphocytes",  
INSERM Symp. n° 1, North Holland Publ., M. Seligmann, J.L. Preud'homme et F.M.  
Kourilsky Ed., 1975, p. 217.



135. FROLAND (S.S.).  
Binding of sheep erythrocytes to human lymphocytes : a probable marker of T lymphocytes.  
*Scand. J. Immunol.*, 1972, **1**, pp. 269-280.
136. FROLAND (S.S.) et NATVIG (J.B.)  
Identification of three different lymphocyte populations by surface markers.  
*Transpl. Rev.*, 1973, **16**, pp. 114-162.
137. FROLAND (S.S.), WISLOFF (F.) et MICHAELSEN (T.E.).  
Human lymphocytes with receptors for IgG. A population of cells distinct from T and B lymphocytes.  
*Int. Arch. Allergy*, 1974, **47**, pp. 124-138.
138. FUKS (Z.Y.), BAGSHAW (M.A.) et FARBER (E.M.).  
Prognostic signs and the management of the mycosis fungoides.  
*Cancer*, 1973, **32**, pp. 1385-1395.
139. FUKS (Z.Y.), BAGSHAW (M.A.) et FARBER (E.M.).  
New concepts in the management of mycosis fungoides.  
*Brit. J. Dermatol.*, 1974, **90**, pp. 355-356.
140. FUKS (Z.Y.), CASTELLINO (R.A.), CARMEL (J.A.) et FARBER (E.M.).  
Lymphography in mycosis fungoides.  
*Cancer*, 1974, **34**, pp. 106-112.
141. FUKS (Z.), STROBER (S.), BOBROVE (A.M.), SASAZUKI (T.), Mc MICHAEL (A.) et KAPLAN (H.S.).  
Long term effects of radiation on T and B lymphocytes in peripheral blood of patients with Hodgkin's disease.  
*J. Clin. Invest.*, 1976, **58**, pp. 803-814.
142. FUREY (N.L.), FUREY (W.W.), YONAN (T.N.) et ESTERLY (N.B.).  
Sezary syndrome with arthropathy.  
*Acta dermato-venereol.*, 1975, **55**, pp. 381-386.
143. GAIL-PECZALSKA (K.J.), HANSEN (J.A.), BROOMFIELD (C.D.) et GOOD (R.A.).  
B lymphocytes in untreated patients with malignant lymphoma and Hodgkin's disease.  
*J. Clin. Invest.*, 1973, **52**, pp. 3064-3073.
144. GAIL-PECZALSKA (K.J.), BROOMFIELD (C.D.), SOSIN (H.) et KERSEY (J.H.).  
B and T lymphocytes in Hodgkin's disease. Analysis at diagnosis and following therapy.  
*Clin. Exp. Immunol.*, 1976, **23**, pp. 47-55.
145. GENTILHOMME (O.).  
Troisième congrès français d'hématologie.  
Bruxelles, 1977 (Communication personnelle).
146. GERGELY (P.), SZEGEDI (G.Y.), BERENYL (E.) et PETRANYL (G.Y.).  
Lymphocyte surface immunoglobulins in Hodgkin's disease.  
*New Engl. J. Med.*, 1973, **289**, p. 220.



147. GERSTENBRAND (F.), JELLINGER (K.), LUTZ (D.) et MAIDA (E.).  
Cerebrale Beteiligung bei Sézary-Syndrom.  
*J. Neurol.*, 1976, **212**, pp. 55-64.
148. GILCHREST (B.A.), PARRISH (J.A.), TANEBAUM (L.), HAYNES (H.A.) et FITZPATRICK (T.B.).  
Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides.  
*Cancer*, 1976, **38**, pp. 638-639.
149. GISIBER (O.).  
Zur differential diagnosc der Von Woringer Kolopp beschriebenen Retikulose.  
*Dermatologica*, 1970, **140**, suppl. II, pp. 19-34.
150. GLICK (A.D.), LEECH (J.H.), WALDRON (J.A.), FLEXNER (J.M.), HORN (R.G.) et COLLINS (R.D.).  
Malignant lymphomas of Follicular Center Cell Origin in Man.  
II. Ultrastructural and Cytochemical Studies.  
*J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, **54**, pp. 23-36.
151. GLICK (A.D.), LEECH (J.H.), FLEXNER (J.M.) et COLLINS (R.D.).  
Ultrastructural study of Reed Sternberg cells : comparison with transformed lymphocytes and histiocytes.  
*Am. J. Pathol.*, 1976, **85**, pp. 195-208.
152. GOLDBERG (L.C.).  
Cutaneous Hodgkin's disease.  
*Cutis*, 1976, **17**, pp. 115-118.
153. GOMEZ ORBANEJA (J.), SANCHEZ YUS (R.), DIAZ FLORES (L.) et SIMON HUARTE (P.).  
Cytology of the mycosis fungoides and the Sezary syndrome.  
*Brit. J. Derm.*, 1972, **87**, pp. 96-105.
154. GOMEZ ORBANEJA (J.), IGLESIAS DIEZ (L.), SANCHEZ LOZANO (J.L.) et CONDE SALAZAR (L.).  
Lymphomatoid contact dermatitis. A syndrome produced by epicutaneous hypersensitivity with clinical features and a histopathologic picture similar to that of mycosis fungoides.  
*Contact dermatitis*, 1976, **2**, pp. 139-143.
155. GREENBERG (B.R.), PETER (C.R.), GLASSY (F.) et MACKENZIE (M.R.).  
A case of T-cell lymphoma with convoluted lymphocytes.  
*Cancer*, 1976, **38**, pp. 1602-1607.
156. GROSSHANS (E.), HEE (P.), BASSET (A.) et MALEVILLE (J.).  
LA maladie de Woringer et Kolopp (réticulose cutanée épidermotrope, "réticulose pagétoide")  
*Arch. Belges Derm. Syph.*, 1973, **29**, pp. 195-203.
157. GROUPE COOPERATIF FRANCO AMERICAIN BRITANNIQUE  
Classification des leucémies aigues.  
*Actualités hématologiques*, 1975, **9**, pp. 135-147.





158. GRUNNET (E.).  
Contact urticaria and anaphylactoid reaction induced by topical application of nitrogen mustard.  
*Brit. J. Dermatol.*, 1976, **94**, pp. 101-103.
159. GYON-GYOSSY (M.I.C.), ARNAIZ-VILLENA (A.), SOTERIADES-VLACHOS (C.) et PLAYFAIR (H.L.).  
Rosette formation by mouse lymphocytes. IV. Fc and C3 receptors occurring together and separately on T cells and other leucocytes.  
*Clin. Exp. Immunol.*, 1975, **19**, pp. 485-497.
160. HAGEDORN (M.), FREUDENBERG (N.) et PETRES (J.).  
Mycosis fungoides with marked brain involvement. A case report.  
*Arch. dermatol. Forsch.*, 1975, **252**, pp. 179-186.
161. HALIE (M.R.), HUIGES (W.) et NIEWEG (H.O.).  
Abnormal cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease. 1 observation with light microscopy.  
*Br. J. Haematol.*, 1974, **28**, pp. 317-322.
162. HAUCH (T.W.), SHELBOURNE (J.D.), COHEN (H.J.), MASON (D.) et KREMER (W.B.).  
Meningeal mycosis fungoides : clinical and cellular characteristics.  
*Ann. intern. med.*, 1975, **82**, pp. 499-505.
163. HAUSTEIN (U.F.) et TAUSCH (I.).  
Infiltration cutanée spécifique autochtone dans la lymphogranulomatose maligne (Paltauf - Sternberg).  
*Dermatol. Monatsschr.*, 1973, **159**, pp. 739-746.
164. HAUSTEIN (U.F.) et TAUSCH (I.).  
Zur Ultrastruktur und kombinierten zytostatischen Therapie der Retikulumzellsarkomatose der Haut.  
*Dermatol. Monatsschr.*, 1975, **161**, pp. 646-658.
165. HAYWARD (A.R.) et GREAVES (M.F.).  
Identification of cells with monocyte markers in panhypogammaglobulinaemia.  
*Scand. J. Immunol.*, 1975, **4**, pp. 563-570.
166. HAZEN (P.G.) et MICHEL (B.).  
Hodgkin's disease and mycosis fungoides in a married couple.  
*Dermatologica*, 1977, **154**, n° 5, pp. 257-260.
167. HEIER (H.E.).  
The influence of mechanical force on the rosette test for human lymphocytes.  
*Scand. J. Immunol.*, 1974, **3**, pp. 677-681.
168. HEIER (H.E.), KLEDP (R.), GUNDERSEN (S.), GODAL (T.) et NORMANN (T.).  
Blood B and T lymphocytes and in vitro cellular immune reactivity in untreated human malignant lymphomas and other malignant tumors.  
*Scand. J. Haematol.*, 1977, **18**, n° 2, pp. 137-148.



169. HEITE (J.H.) et SOCHA (P.).  
Zur frage des werthes der Arsenbehandlung bei Mycosis fungoides.  
*Arch. Dermat. u. Syph.*, 1951, **193**, pp. 150-160.
170. HOFER (W.).  
Lymphadenosis benigna cutis.  
*Arch. Klin. exp. Derm.*, 1956, **203**, pp. 23-32.
171. HOLDAWAY (D.R.) et WINKELMANN (R.K.).  
Histopathology of Sezary Syndrome.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 541-547.
172. HOLM (G.), PETTERSON (D.), MELLSTEDT (H.), HEDFORS (E.) et BLOTH (B.).  
Lymphocyte subpopulations in peripheral blood of healthy persons. Characterization by surface markers and lack of selection during purification.  
*Clin. Exp. Immunol.*, 1975, **20**, pp. 443-457.
173. HORIOT (J.C.), LAMBERT (D.), LEPINOY (D.), CHOMONO (R.), BOLLA (M.), JAMPOLIS (S.), LE DORZE (C.) et CHAPUIS (J.L.).  
Electrontherapie corporelle totale dans le mycosis fongoide : une nouvelle technique.  
*Ann. Derm. Vénéréol. (Paris)*, 1977, **104**, n° 5, pp. 375-380.
174. HORWITZ (D.A.) et LOBO (P.I.).  
Characterization of two populations of human lymphocytes bearing easily detectable surface immunoglobulin.  
*J. Clin. Invest.*, 1975, **56**, pp. 1464-1472.
175. HOSHINO (M.).  
Ultrastructure of reticulum cell Sarcoma.  
Gann Monograph on Cancer Research vol. 15. Ed. by K. Azaki et al. Unive. Park Press, 1973, pp. 83-95.
176. HUBER (H.), POLLEY (J.M.), LINSOTT (W.D.), FUDENBERG (H.H.) et MULLER-EBERHARD (H.J.).  
Human monocytes : distinct receptor sites for the third component of complement and for IgG.  
*Science*, 1968, **162**, pp. 1281-1287.
177. HUBER (Ch.), MICHMAYR (G.) et HUBER (H.).  
Immunologische Marker in der Differentialdiagnose lymphatischer Systemerkrankungen.  
*Dtsch. med. Wschr.*, 1974, **99**, pp. 2262-2268.
178. HUNDEIKER (M.) et LOFFLER (H.).  
Hämosiderinpigmentierung beim Sézary-Syndrom.  
*Hautarzt*, 1976, **27**, pp. 492-494.
179. ILIESCU (V.), LINDHOLM (L.) et EHRNST (A.).  
Erythrodermia Sézary with immunological deficiency and antibodies against human albumin.  
*Acta med. scand.*, 1975, **197**, pp. 141-144.





180. ISHIKAWA (E.) et YASUDA (H.).  
Electron microscopy in the study of malignant lymphomas.  
Gann Monograph on Cancer Research vol. 15. Ed. by K. Azaki et al. Unive. Park Press,  
1973, pp. 293-304.
181. JABLONSKA (S.).  
Fenomenos inmunologicos en micosis fungoide.  
*Arch. argent. Dermatol.*, 1973, **23**, pp. 179-182.
182. JAFFE (E.S.), SHEVACH (E.M.), FRANK (M.M.), BERARD (C.W.) et GREEN (I.).  
Nodular lymphoma. Evidence for origin from follicular B lymphocytes.  
*New Engl. J. Med.*, 1974, **290**, pp. 813-819.
183. JANNER (M.) et VOIGT (H.).  
Feulgencytophometrische DNS. Veterlungsmuter beireifzelligen und unreifzelligen cutanen malignen retikulosen.  
*Arch. Drmatol. Res.*, 1976, **256**, pp. 223-239.
184. JOURDAIN (J.C.) et CIVATTE (J.).  
Mycosis fongoide.  
*Rev. praticien*, 1976, **26**, pp. 1449-1456.
185. KABAT (E.A.) et MAYER (M.N.).  
Experimental immunochemistry, 2nd Edition C.C.  
Thomas Ed., Springfield, USA, 1961, p. 150.
186. KADIN (M.E.), NEWCOM (S.R.), GOLD (S.B.) et STITES (D.P.).  
Origin of Hodgkin's cell.  
*Lancet*, 1974, **II**, pp. 167-168.
187. KAPLAN (H.S.) et GARTNER (S.).  
"Sternberg-Reed" Giant cells of Hodgkin's disease : cultivation in vitro, heterotransplan-  
tations, and characterisation as neoplastic macrophages.  
*Int. J. Cancer*, 1977, **19**, pp. 511-525.
188. KAWADA (A.), MORI (S.) et HAYASHI (T.).  
Lymphadenosis benigna cutis : pseudomalignant form and its imprint smear cytology.  
*Dermatologica* 1970, **141**, pp. 339-347.
189. KHAN (M.).  
Parapsoriasis en plaques and mycosis fungoides.  
*Z. Hautkrankh*, 1974, **49**, pp. 547-554.
190. KIM (J.H.), NISCE (L.Z.) et d'ANGIO (G.J.).  
Dose time fractionation study in patients with mycosis fungoides and lymphoma cutis.  
*Radiology*, **119**, pp. 439-442.
191. KINOSHITA (M.) et KAWADA (A.).  
Cell-mediated immunity in mycosis fungoides.  
*The Journal of Dermatology*, 1976, **3**, pp. 97-102.



192. KINOSHITA (M.) et KAWADA (A.).  
Effect of Serum of Mycosis Fungoides Patients on Lymphocyte Transformation.  
*J. Derm. (Tokyo)*, 1976, 3, pp. 115-119.
193. KLUG (H.) et LEHNERT (W.).  
Submikroskopische Aspekte kutaner Retikulosen.  
*Demratol. Monatsschr.*, 1974, 160, pp. 976-989.
194. KOVARY (P.M.), NIEDORF (H.), SOMMER (G.), BREU (H.), KAMANABROO (P.),  
BUCHNER (T.) et MACHER (E.).  
Paraproteinaemia in Sézary Syndrome.  
*Dermatologica*, 1977, 157, n° 3, pp. 138-146.
195. KUMAGAI (K.), ABO (T.), SEKIZAWA (T.) et SASAKI (M.).  
Studies of surface immunoglobulins on human B lymphocytes. I. Dissociation of cell-bound immunoglobulins with acid pH or at 37°C.  
*J. Immunol.*, 1975, 115, pp. 982-987.
196. LAGARDE (C.), CHAUVERGNE (J.) et HOERNI (B.).  
Les lymphomes malins.  
Collection de monographies de cancerologie : Paris, Masson, 1975, 135 p.
197. LAI A FAT (R.F.M.) et CORMANE (R.H.).  
Immunohistopathological observations in the skin of patients with mycosis fungoides.  
*Arch. dermatol. Forsch.*, 1974, 249, pp. 349-355.
198. LAUGIER (P.), HUNZIKER (N.) et OLMOS (L.)  
Réticulo-histiocytome du dos de l'adulte. Réticulose cutanée circonscrite à évolution lente.  
*Dermatologica*, 1974, 149, pp. 350-358.
199. LAUGIER (P.), HUNZIKER (N.), LAUT (J.), ORUSCO (M.) et OSMOS (L.).  
Réticulo-histiocytose d'évolution bénigne (type Hashimoto -Pritzker). Etude en microscopie électronique.  
*Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 1975, 102, pp. 21-31.
200. LAURENT (R.) et AGACHE (P.).  
Lymphomatoid Papulosis. An Ultrastructural Study of 2 cases.  
*Arch. Derm. Forsch.*, 1974, 251, pp. 1-9.
201. LAURENT (R.), VERGNAT (M.) et AGACHE (P.).  
Mycosis fongoïde érythrodermique. Action de la caryolysine en application locale. Densibilisation à la caryolysine.  
*Bull. Soc. fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1976, 83, pp. 164-166.
202. LAY (W.H.) et NUSSENZWEIG.  
Receptors for complement on leukocytes.  
*J. Exp. Med.*, 1968, 128, pp. 991-1009.
203. LEEUWEN (A.W., VAN), MEIJER (C.J.) et DE MAN (J.C.).  
T-cell membrane characteristics of "mycosis cells" in the skin and lymph node.  
*J. Invest. Dermatol.*, 1975, 65, pp. 367-369.



204. LEEUWEN (A.W., VAN), MEIJER (C.J.), VAN VLOTEN (W.A.), SCHEFFER (E.) et DE MAN (J.C.).  
Further evidence for the T-cell nature of the atypical mononuclear cells in Mycosis Fungoides.  
*Virchows Arch. B. cell Path.*, 1976, **21**, pp. 179-187.
205. LESSANA-LEIBOWITCH (M.) et HEWITT (J.).  
Nosologie des réticuloses cutanées malignes.  
*Ann. Med. interne*, 1975, **126**, pp. 183-187.
206. LEVER (W.F.) et SCHAUMBURG-LEVER (G.).  
Histopathology of the skin.  
Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1975.
207. LEVI (J.A.) et WIERNIK (P.H.).  
Management of Mycosis Fungoides – Current status and future prospects.  
*Medicine*, 1975, **54**, pp. 73-88.
208. LITOVITZ (T.L.) et LUTZNER (M.A.).  
Quantitative measurements of blood lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia and the Sézary syndrome.  
*J. nation. Cancer Inst.*, 1974, **53**, pp. 75-77.
209. LOBO (P.I.) et HORWITZ (D.A.).  
An apraisal of Fc receptors on human peripheral blood B and T lymphocytes.  
*J. Immunol.*, 1976, **117**, pp. 939-943.
210. LOFFLER (H.), MEYHOFER (W.), LANGE (R.H.), EHLERS (G.) et REMMELE (W.).  
Sézary-Syndrom, eine leukämische Variante der Mykosis fungoides.  
*Dtsche med. Wschr.*, 1974, **99**, pp. 429-461.
211. LOGUE (G.L.), ROSSE (W.F.) et ADAMS (J.P.).  
Complement dependent immune adherence measured with human granulocytes : changes in the antigenic nature of red cell bound C3 produced by incubation in human serum.  
*Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1973, **1**, pp. 398-407.
212. LONG (J.C.) et MIHM (M.C.).  
Mycosis fungoides with extracutaneous dissemination : a distinct clinicopathologic entity.  
*Cancer*, 1974, **34**, pp. 1745-1755.
213. LONG (J.C.), MIHM (M.C.) et QAZI (R.).  
Malignant lymphoma of the skin.  
*Cancer*, 1976, **38**, pp. 1282-1296.
214. LUKES (R.J.) et BUTLER (J.J.).  
The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.  
*Cancer Res.*, 1971, **31**, pp. 1755-1767.
215. LUNDBERG (W.B.), CADMAN (E.C.) et SKEEL (R.T.).  
Leptomeningeal Mycosis Fungoides.  
*Cancer*, 1976, **38**, pp. 2149-2153.





216. LUTZNER (M.A.) et JORDAN (H.W.).  
The ultrastructure of an abnormal cell in Sezary's syndrome.  
*Blood*, 1968, **31**, pp. 719-726.
217. LUTZNER (M.A.), HOBBS (J.W.) et HORVATH (P.).  
Ultrastructure of abnormal cells in Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides and Parapsoriasis en plaque.  
*Archives of Dermatology*, 1971, **103**, pp. 375-386.
218. LUTZNER (M.), PRUNIERAS (M.), DUREPAIRE (R.), FLANDRIN (G.), EMERIT (I.) et GRUPPER (CH.).  
Etude sur les hématodermies. II Cytophotométrie et cytogénétique de la cellule de Sézary.  
*Bull. Soc. Fr. Derm. Syphil.*, 1972, **79**, pp. 464-467.
219. LUTZNER (M.A.), EMERIT (I.), DUREPAIRE (R.), FLANDRIN (G.), GRUPPER (Ch.), et PRUNIERAS (M.).  
Cytogenetic, cytophotometric and ultrastructural study of large cerebriform cells of the Sézary Syndrome and description of a small-cell variant.  
*J. nation. Cancer, Inst.*, 1973, **50**, pp. 1145-1162.
220. LUTZNER (M.), EDELSON (R.), SCHEIN (P.), GREEN (I.), KIRKPATRICK (C.) et AHMED (A.).  
Cutaneous T. cell lymphomas : the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders.  
*Ann. intern. Med.*, 1975, **83**, pp. 534-552.
221. Mc KEEVER (P.E.), GARVIN (A.J.), HARDIN (D.H.) et SPICER (S.S.).  
Immune complex receptors on cell surfaces.  
*Amer. J. Pathol.*, 1976, **84**, pp. 437-456.
222. MACKIE (R.), SLESS (F.R.), COCHRAN (R.) et DE SOUSA (M.).  
Lymphocytes abnormalities in mycosis fungoides.  
*Brit. J. Dermatol.*, 1976, **94**, pp. 173-178.
223. MAIN (R.A.), GOODALL (H.B.) et SWANSON (W.C.)  
Sezary's syndrome.  
*Br. J. Dermatol.*, 1959, **71**, pp. 335-343.
224. MATHE (G.) et BÉLPOUME (D.).  
T and B lymphocytic nature of leukemias and lymphosarcomas : a new but still uncertain parameter for their classification.  
*Biomedicine*, 1974, **20**, pp. 81-85.
225. MATHE (G.), BÉLPOUME (D.), DANTCHEV (D.), KHALIL (A.), AFIFI (A.M.), TALEB (N.), POUILLARD (P.) et coll.  
Immunoblastic lymphosarcoma, a cytological and clinical entity ?  
*Biomedicine*, 1975, **22**, pp. 473-488.
226. MATHE (G.), BÉLPOUME (D.) et DANTCHEV (D.).  
Les leucémies et lymphosarcomes immunoblastiques.  
*Rencontre biologique*, 1976, pp. 9-12.



227. MEIJER (C.J.L.M.), LOO (E.V.D.) et VAN VLOTEN (W.A.).  
Characterization of mononuclear cells in various cutaneous infiltrates with special reference to mycosis fungoides. (COMMUNICATION ORALE).
228. MEURET (G.), LOWKA (K.), BRAND (E.T.) et KALKOFF (K.W.).  
Erythrodermia, mycosis fungoides, skin reticulosis autonomous disorders of the monocytopoietic macrophage system.  
*Acta haematol.*, 1973, 50, pp. 329-339.
229. MEURET (G.), SCHMITT (E.) et HAGEDORN (M.).  
Monocytopoiesis in chronic eczematous disease, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides.  
*J. invest. Dermatol.*, 1976, 66, pp. 22-28.
230. MIKATA (A.), OISHI (T.) et KAGEYAMA (K.).  
Ultrastructure of Hodgkin's cell. Preliminary report.  
Gann Monograph on Cancer Research vol. 15. Ed. by K. Azaki et al. Unive. Park Press, 1973, pp. 287-291.
231. MISSET (J.L.), POUILLART (P.), BÉL POMME (D.), SCHWARZENBERG (L.), DELGADO (M.), GIL (M.), JASMIN (C.), HAYAT (M.) et MATHE (G.).  
Combination chemotherapy with adriamycine, VM 26, cyclophosphamide and prednisone in lymphosarcoma and reticulo-sarcoma stage III and IV.  
*Europ. J. Cancer* 1977, 13, n° 4-5, pp. 411-414.
232. MOSCHELLA (S.L.).  
Chemotherapy used in dermatology.  
*Cutis*, 1977, 19, n° 5, pp. 603-612.
233. Mycosis fungoides cooperative study.  
*Arch. Dermatol.*, 1975, 111, pp. 457-459.
234. NOGUCHI (S.), BUKOWSKI (R.), DEODHAR (S.) et HEWLETT (J.S.).  
T and B lymphocytes in Non Hodgkin's lymphoma.  
*Cancer*, 1976, 37, pp. 2247-2254.
235. NUSSENZWEIG (V.).  
Receptor for immune complexes on lymphocytes.  
*Adv. Immunol.*, 1974, 19, pp. 217-258.
236. OOTA (K.) et YAMAGUCHI (K.).  
Problems of extranodal lymphoma with special reference to primary skin lymphoma.  
Gann Monograph on Cancer Research vol. 15. Ed. by K. Azaki et al. Unive. Park Press, 1973, pp. 111-117.
237. ORBANEJA (J.G.), YUS (E.S.), DIAZ-FLORES (L.) et HUARTE (P.S.).  
Cytology of the mycosis fungoides and the Sézary syndrome. Correlation between light and electron microscopy.  
*Br. J. Dermatol.*, 1972, 87, pp. 96-105.
238. OWEN (F.L.) et FANGER (M.W.).  
Studies on the human T lymphocyte population. II. The use of a T-cell specific antibody in the partial isolation and characterization of the human lymphocyte receptor for sheep red blood cells.  
*J. Immunol.*, 1974, 113, pp. 1138-1144.



239. PARADINAS (F.J.) et HARRISON (K.M.)  
Visceral lesions in an unusual case of Sézary's syndrome.  
*Cancer*, 1974, **33**, pp. 1068-1074.
240. PAUNIER (J.P.)  
Faut-il traiter les lymphomes non hodgkiniens comme la maladie de Hodgkin ?  
*Schweiz. med. Wschr.*, 1975, **105**, pp. 1278-1281.
241. PAYNE (S.V.), JONES (D.B.), HAEGERT (D.G.), SMITH (J.L.), et WRIGHT (D.H.)  
T and B lymphocytes and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease lymphnodes and spleens.  
*Clin. exp. Immunol.*, 1976, **24**, pp. 280-286.
242. PECKHAM (M.J.)  
Radiation therapy of the non-Hodgkin's lymphomas.  
*Seminars in Hematology*, 1974, **11**, pp. 41-58.
243. PERNIS (B.), FERRARINI (M.), FORNI (L.) et AMANTE (L.).  
Immunoglobulins on lymphocyte membrane, in "Progress in Immunology", B. Amos Ed., Acad. Press, New York, 1971, p. 95.
244. PINOL AGUADE (J.).  
Citodiagnostico de los tumores y reticulos de la piel.  
Edité par Syntex Iberica (Barcelone 1973) : 90 pages.
245. PONS (S.), ORTIZ MEDINA (A.), GRINBERG (A.) et TORRES CORTIJO (A.)  
Papulosis linfomatoide.  
*Med. Cut. I.L.A.*, 1975, **3**, pp. 303-310.
246. POPO (G.), DOBRESU (G.) et HANGANU (E.)  
Eine besondere formder mycosis fungoides.  
*Dermatol. Monatsschr.*, 1975, **161**, pp. 918-925.
247. PREUD'HOMME (J.L.) et SELIGMANN (M.).  
Anti-human immunoglobulin G activity of membrane bound monoclonal immunoglobulin M in lymphoproliferative disorders.  
*Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 1972, **69**, pp. 2132-2135.
248. PREUD'HOMME (J.L.) et FLANDRIN (G.).  
Identification by peroxidase staining of monocytes in surface immunofluorescence test.  
*J. Immunol.*, 1974, **113**, pp. 1650-1653.
249. PRUNIERAS (M.).  
DNA content and cytogenetics of the Sezary cell.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 548-552.
250. PRUNIERAS (M.), GRUPPER (C.), DUREPAIRE (R.) et REGNIER (M.).  
Particularités des lymphocytes au cours des dermatoses. Etude ultrastructurale de 100 cas.  
*Nouv. Presse méd.*, 1975, **4**, pp. 787-789.





251. PRUNIERAS (M.), SAGLIER (I.), GRUPPER (C.), DUREPAIRE (R.) et FLANDRIN (G.).  
Le syndrome de Sézary.  
*Pathol. Biol.*, 1975, **23**, pp. 553-565.
252. PYKE (K.W.), RAWLINES (G.A.) et GELFAND (E.W.).  
Isolation and characterization of the sheep erythrocytes receptor in man.  
*J. Immunol.*, 1975, **115**, pp. 211-215.
253. RAPPAPORT (H.) et THOMAS (L.B.).  
Mycosis fungoides : the pathology of extracutaneous involvement.  
*Cancer*, 1974, **34**, pp. 1198-1229.
254. RESTOUT (Sylvie).  
Syndrome de Sézary (cellules type de Sézary).  
Thèse Méd., Paris, Lariboisière St Louis, 1974, n° 82, 108 p.
255. REVUZ (J.), POUGET (F.), ALLEGRET (C.), WECHSLER (J.), JOUFFROY (L.) et TOURAINE (R.)  
La "réticulose pagétoïde" de Woringer et Kolopp. Une maladie de la Cellule de Merkel.  
*Ann. Derm. Vénéréol. (Paris)*, 1977, **104**, n°4, pp. 312-320.
256. ROBINOWITZ (B.N.), NOGUCHI (S.), et ROENIGK (H.H.).  
Tumor cell characterization in Mycosis Fungoides.  
*Cancer*, 1976, **37**, n°4, pp. 1747-1753.
257. ROSAS-URIBE (A.), VARIAKOJIS (D.), MOLNAR (Z.) et RAPPAPORT (H.)  
Mycosis fungoides. An ultrastructural study.  
*Cancer*, 1974, **34**, pp. 634-645.
258. ROSENBAUM (J.T.) et DWYER (J.M.).  
The role of IgE in the immune response to neoplasia : a review.  
*Cancer*, 1977, **39**, n° 1, pp. 11-20.
259. ROTH (H.) et ROTH (J.)  
Un gewöhnliche Verlaufsform und Lokalisation der Mycosis fungoides..  
*Dermatol. Monatsschr.*, 1975, **16**, pp. 659-665.
260. SCHIER (W.W.), ROTH (A.), OSTROFF (G.) et SCHRIFT (M.H.)  
Hodgkin's disease and immunity.  
*Amer. J. Med.*, 1956, **20**, pp. 94-99.
261. SCHMITT (D.), VIAC (J.), ALARIO (A.), CLAUDY (A.) et THIVOLET (J.).  
Immunomarquage à la peroxydase dans un cas de leucémie lymphoïde chronique.  
Les lymphocytes Bx à globulines sous membranaires.  
*Lyon Méd.*, 1975, **233**, pp. 1247-1253.
262. SCHMITT (D.), VIAC (J.), ALARIO (A.) et THIVOLET (J.).  
Technique immunohistochimique rapide d'identification des cellules lymphoïdes de la lignée B.  
*Experientia*, 1975, **31**, pp. 700-702.



263. SCHMITT (D.), BROCHIER (J.), REVILLARD (J.P.) et THIVOLET (J.).  
Ultrastructural identification of human tonsil T-lymphocytes by peroxidase - conjugated anti-HTLA serum.  
*Experientia*, 1976, 32, pp. 1208-1210.
264. SCHMITT (D.), VIAC (J.), BROCHIER (J.) et THIVOLET (J.).  
Thymus derived origin of sezary cells demonstrated by peroxydase conjugated anti-HTLA serum.  
*Acta Dermatovener.*, 1976, 56, pp. 489-497.
265. SCHMITT (D.), ALARIO (A.), PERROT (H.) et THIVOLET (J.)  
Origin of Reed-Sternberg cell.  
*Lancet*, 11, 1977, n° 8029, p. 137.
266. SCHMITT (D.), ALARIO (A.), PERROT (H.) et THIVOLET (J.).  
Cellule de Reed-Sternberg : Absence des antigènes de surface spécifiques des lymphocytes B (HBLA) et T (HTLA).  
*Nouv. Presse Med.*, 1977 (sous presse).
267. SCHMOENICKEL (C.), BURG (G.), WOLFF (H.H.) et BRAUN-FALCO (O.).  
The ultrastructure of lymphadenosis benigna cutis (pseudolymphoma cutis).  
*Arch. Derm. Res.*, 1977, 258, n° 2, pp. 161-167.
268. SELIGMANN (M.), PREUD'HOMME (J.L.) et BROUET (J.C.).  
B and T cell markers in human proliferative blood diseases and primary immunodeficiencies with special reference to membrane bound immunoglobulins.  
*Transplant. Rev.*, 1973, 16, pp. 85-113.
269. SELIGMANN (M.).  
B-cell and T-cell markers in lymphoid proliferations.  
*New Engl. J. Med.*, 1974, 27, pp. 1483-1484.
270. SELIGMANN (M.).  
Membrane cell markers in human leukaemias and lymphomas.  
*Brit. J. Haematol.*, 1975, 31 (Suppl.), pp. 1-4.
271. SEZARY (A.) et BOUVRAIN (Y.).  
Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et dans le sang circulant.  
*Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, 1938, 45, pp. 254-260.
272. SEZARY (A.), HOROWITZ (A.) et MASCHAS (H.).  
Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et dans le sang circulant (second cas).  
*Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1938, 45, pp. 395-400.
273. SEZARY (A.) et BOLGERT (M.).  
Reticulose erythrodermique avec réticulémie.  
*Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1942, 49, pp. 355-356.
274. SHELLEY (W.B.) et WOOD (M.G.).  
Observations on occult malignant lymphomas in the skin.  
*Cancer*, 1976, 38, pp. 1157-1170.



275. SMALL (P.)  
The nature and significance of sheep red blood cell rosettes.  
*Ann. Allergy*, 1975, **34**, pp. 345-350.
276. SOBEL (A.T.) et BOKISCH (V.A.)  
Receptors for C4b and C1 on human peripheral lymphocytes and lymphoblastoid cells,  
in "Membrane receptors of lymphocytes", INSERM Symp. n° 1 North Holland Publ.  
Seligmann, J.L. Preud'homme et K.M. Kourilsky Ed., 1975, p. 151.
277. SOCIETY TRANSACTIONS  
Reactive pseudolymphoma.  
*Arch. Dermatol.*, 1965, **91**, p. 408.
278. SPITTLE (M.F.).  
The treatment of mycosis fungoides.  
*Trans. St John's Hosp. dermatol. Soc.*, 61, pp. 31-34.
279. SPIVACK (S.D.).  
Procarbazine.  
*Ann. Intern. Med.*, 1974, **81**, pp. 795-800.
280. STEVAN ADLER, KATZUTARO SHIMOKA, TIN HAN et YOSHIKI TSUKADA.  
Multiple agent chemotherapy for advanced histiocytic lymphoma.  
*Europ. J. Cancer*, 1976, **12**, pp. 395-403.
281. SZODORAY (L.).  
Einige Beobachtungen und Betrachtungen über Retikulosen.  
*Dermatol. Monatsschr.*, 1975, **161**, pp. 842-850.
282. TAN (H.K.), HARRISON (M.) et GRALNICK (H.R.).  
Nuclear topography in the abnormal cell of Sezary syndrome : observation by freeze-etch  
electron microscopy.  
*J. nation. Cancer Inst.*, 1974, **52**, pp. 1367-1371.
283. TAN (R.S.H.), BUTTERWORTH (C.M.), MC LAUGHLIN (H.), MALKA (S.), et  
SAMMAN (P.D.).  
Mycosis fungoides — a disease of antigen persistence.  
*Brit. J. Dermatol.*, 1974, **91**, pp. 607-616.
284. TAN (R.S.H.), BYROM (W.A.) et HAYES (J.P.)  
A method of liberating living cells from the dermal infiltrate.  
*Brit. J. Derm.*, 1975, **93**, pp. 271-276.
285. TAN (R.S.H.), OON (C.J.), BARRETT (A.J.), HAYES (J.H.) et SAMMAN (P.D.).  
Sezary syndrome : treatment by leukopheresis.  
*Proc. r. Soc. Med.*, 1975, **68**, pp. 648-649.
286. TASWELL (H.F.) et WINKELMANN (R.K.).  
Sezary syndrome. A malignant reticulemic erythroderma.  
*J.A.M.A.*, 1961, **177**, pp. 465-472.





287. TAYLOR (C.R.).  
The nature of reed-sternberg cells and other malignant "reticulum" cells.  
*Lancet*, 1974, **II**, pp. 802-807.
288. THIERS (H.), MOULIN (G.) et FAYOLLE (J.)  
Les réticuloses circonscrites à évolution lente.  
*Arch. Med. Ouest*, 1971, **3**, pp. 195-212.
289. THIVOLET (J.), HERMIER (C.), CLAUDY (A.) et BRECHARD (J.L.)  
Lymphocytome cutané bénin.  
*Bull. Soc. Fr. Derm. Syphil.*, 1974, **81**, p. 501.
290. THIVOLET (J.), SCHMITT (D.), BROCHIER (J.), VIAC (J.), ALARIO (A.),  
CLAUDY (A.) et PERROT (H.).  
Etude immunologique d'un cas de syndrome de Sezary.  
*Lyon Med.*, 1976, **235**, pp 591-595.
291. THIVOLET (J.), SOUTEYRAND (P.), ALARIO (A.), et SCHMITT (D.)  
Caractérisation immunocytologique des infiltrats cutanés des lymphomes épidermotropes.  
Société belge de dermatologie et de syphiligraphie, 1977.
292. THOMSEN (K.), HJORT (G.) et SVENDSEN (D.)  
Lymphomatoid papulosis.  
*Dermatologica* 1972, **144**, pp. 65-74.
293. TOURAINÉ (J.L.), TOURAINÉ (F.), KISZKISS (D.F.), CHOI (Y.S.) et GOOD (R.A.)  
Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.  
*Clin. Exp. Immunol.*, 1974, **16**, pp. 503-520.
294. TOURAINÉ (J.L.), TOURAINÉ (F.), BOUTEILLER (O.) et BONNEAU (M.)  
Identification et énumération des lymphocytes T et B chez l'homme en pratique quotidienne in "Techniques de séparation et d'identification des lymphocytes humains".  
INSERM, 1976, **57**, pp. 121-135.
295. TRONNIER (H.)  
La terapia della micosi fungoide.  
*Minerva med.*, 1973, **64**, pp. 4958-4960.
296. TUBIANA (M.) et LE BOURGEOIS (J.P.)  
La classification et le bilan des hématosarcomes.  
*Bulletin du Cancer*, 1974, **61**, pp. 39-50.
297. VAN SCOTT (E.J.) et KALMANSON (J.D.)  
Complete remissions of mycosis fungoides lymphoma induced by tropical nitrogen mustard (HN2).  
*Cancer*, 1973, **32**, pp. 18-30.
298. VAN VLOTEN (W.A.), VAN DUIJN (P.) et SCHABERG (A.).  
Cytodiagnostic use of Feulgen — DNA measurements in cell imprints from the skin of patients with mycosis fungoides.  
*Brit. J. Dermatol.*, 1974, **91**, pp. 365-371.



299. VAN VLOTEN (W.A.) et POLANO (M.K.)  
Bleomycin therapy in mycosis fungoides.  
*Dermatologia*, 1975, **150**, pp. 50-57.
300. VARIAKOJIS (A.), ROSAS-URIBE (A.) et RAPPAPORT (H.).  
Mycosis fungoides : pathologic findings in staging laparotomies.  
*Cancer*, 1974, **33**, pp 1589-1600.
301. VIAC (J.).  
Contribution à l'étude des sous-populations lymphocytaires au niveau du sang et des tissus chez l'homme et chez l'animal.  
Thèse Doct. Sci. Biol., 1975, n° 39, Lyon.
302. VLOTEN (W.A., van), VERMEIJ (J.) et VROOME (H. de).  
Total skin electron irradiation in mycosis fungoides.  
*Dermatologica*, 1977, **155**, pp. 28-35.
303. VONDERHEID (E.C.), VAN SCOTT (E.J.), JOHNSON (W.C.), GREKIN (D.A.) et ASBELL (S.O.).  
Topical chemotherapy and immunotherapy of mycosis fungoides. Intermediate Term Results.  
*Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, n° 4, pp. 454-462.
304. VOSSEN (J.M.) et HIJMANS (W.)  
Membrane associated immunoglobulin determinants on bone marrow and blood lymphocytes in the pediatric age group and on foetal tissues.  
*N.Y. Acad. Sci.*, 1975, **254**, pp. 262-279.
305. WEBER (G.)  
Utilisation de la photochimiothérapie par U.V.A. et psoralènes en application locale.  
*Ann. Derm. Vénéréol. (Paris)*, 1977, **104**, n° 5, pp. 387-390.
306. WEINER (M.S.), BIANCO (C.) et NUSSENZWEIG (V.).  
Enhanced binding of neuraminidase - treated sheep erythrocytes to human T lymphocytes.  
*Blood*, 1973, **42**, pp. 939-946.
307. WHANG-PENG (J.), LUTZNER (M.), EDELSON (R.) et KNUTSEN (T.).  
Cytogenetic studies and clinical implications in patients with Sezary syndrome.  
*Cancer*, 1976, **38**, pp. 861-867.
308. WINCHESTER (R.J.), FU (S.M.), HOFFMAN (T.) et KUNKEL (H.G.).  
IgG on lymphocyte surfaces : technical problems and the significance of a third cell population.  
*J. Immunol.*, 1975, **114**, pp. 1210-1212.
309. WINKELMANN (R.K.).  
Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sezary syndrome.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 519-525.



310. WINKELMANN (R.K.), PERRY (H.O.), MULLER (S.A.), SCHROETER (A.L.), JORDON (R.E.) et ROGERS (R.S.).  
The pre-Sezary erythroderma syndrome. Treatment of Sezary syndrome.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 588-589 et 590-592.
311. WORINGER (F.) et KOLOPP (P.).  
Lesion érythémato-squameuse polycyclique de l'avant-bras évoluant depuis 6 ans chez un garçonnet de 13 ans. Histologiquement infiltrat épidermique d'apparence tumorale.  
*Ann. Derm. Syph.*, 1939, **10**, pp. 945-948.
312. WORTIS (H.H.), COOPER (A.G.) et BROWN (M.C.).  
Inhibition of human lymphocyte rosetting by anti-T sera.  
*Nature*, 1973, **243**, pp. 109-117.
313. WOZNIAK (L.), KARASEK (M.) et HOCHLINGIER (H.).  
Ultrastruktur der Hautinfiltrate in Frühstadien der Retikulodermie.  
*Dermatol. Monatsschr.*, 1974, **160**, pp. 546-555.
314. WYBRAN (J.), CARR (M.C.), et FUDENBERG (H.H.).  
The human rosette forming cell as a marker of a population of thymus derived cells.  
*J. Clin. Invest.*, 1972, **51**, pp. 2537-2543.
315. WYBRAN (J.), LEVIN (A.S.), SPITLER (L.E.) et FUDENBERG (H.H.).  
Rosette forming cells, immunological diseases and transfer factor.  
*New Engl. J. Med.*, 1973, **288**, pp. 710-713.
316. YAM (L.T.), LY (C.Y.) et CROSBY (W.H.).  
Cytochemical identification of monocytes and granulocytes.  
*Amer. J. Clin. Pathol.*, 1971, **55**, pp. 283-290.
317. YAMADA (M.) et YOSHINAGA (H.).  
Ultrastructures of blastoid-transformed lymphocytes, stimulated by several antigens.  
*The Journal of Dermatology*, 1976, **3** pp. 89-96.
318. YOSHIDA (T.) EDELSON (R.), COHEN (S.) et GREEN (I.).  
Migration inhibitory activity in serum and cell supernatants in patients with Sézary syndrome.  
*J. Immunol.*, 1975, **114**, pp. 915-918.
319. YU (D.T.Y.), PETER (J.B.), PAULUS (H.E.), et NIES (K.M.).  
Human lymphocyte subpopulations. Study of T and B cells and their density distribution.  
*Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1974, **2**, pp. 333-342.
320. ZACHARIAE (H.), ELLEGAARD (J.), GRUNNET (E.), SOGAARD (H.) et THULIN (H.).  
T. and B. cells and IgE in mycosis fungoides.  
*Acta Dermatovener.*, 1975, **55**, pp. 466-468.





321. ZACKHEIM (H.S.) et EPSTEIN (E.H.J.).  
Treatment of mycosis fungoides with topical nitrosurea compounds.  
*Arch. Dermatol.*, 1975, **3**, pp. 1564, 1570.
322. ZACKHEIM (H.S.), FELDMANN (R.S.), LINDSAY (C.) et MAIBACH (H.I.).  
Percutaneous absorption of 1,3 bis (2-chloroethyl)-1-nitrosurea (BCNU, carmustine) in mycosis fungoides.  
*British Journal of Dermatology*, 1977, **95**, pp. 65-67.
323. ZUCKER-FRANKLIN (D.).  
Properties of the Sezary lymphoid Cell. An ultra-structural analysis.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1974, **49**, pp. 567-574.
324. ZUCKER-FRANKLIN (D.), MELTON (J.W.) et QUAGLITA (E.).  
Ultrastructural, immunological and functional studies on Sezary cell. A neoplastic variant of thymus derived (T) lymphocytes.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974, **71**, pp. 1877-1881.
325. ZUCKER-FRANKLIN (D.).  
Thymus-dependent lymphocytes in lymphoproliferative disorders of the skin (Sézary syndrome and mycosis fungoides).  
*J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, pp. 412-418.



## TABLE DES MATIERES

\*

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                                                                              | 1  |
| C H A P I T R E I.                                                                                                                                  |    |
| TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES ET ULTRASTRUCTURALES . . . . .                                                                                            | 3  |
| 1) TECHNIQUES DE SEPARATION DES LYMPHOCYTES DU SANG PERIPHERIQUE ET<br>D'EXTRACTION A PARTIR DES BIOPSIES CUTANEEES ET DES ORGANES LYMPHOIDES . . . | 3  |
| 2) TESTS D'IDENTIFICATION IMMUNOCYTOLOGIQUE EN<br>MICROSCOPIE OPTIQUE . . . . .                                                                     | 4  |
| 3) TECHNIQUES EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE . . . . .                                                                                                 | 8  |
| C H A P I T R E II.                                                                                                                                 |    |
| OBSERVATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES . . . . .                                                                                                          | 13 |
| C H A P I T R E III.                                                                                                                                |    |
| LOCALISATIONS CUTANEEES DE LA MALADIE DE HODGKIN . . . . .                                                                                          | 63 |
| 1) PLACE DES LOCALISATIONS CUTANEEES DANS LA MALADIE DE HODGKIN . . . . .                                                                           | 63 |
| 2) DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES . . . . .                                                                                                            | 63 |
| 3) DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS DANS L'OBSERVATION N° 1 . . . . .                                                                               | 64 |
| 4) ASPECT ULTRASTRUCTURAL DE LA CELLULE DE STERNBERG.<br>DISCUSSION DE L'OBSERVATION N° 1 . . . . .                                                 | 64 |
| 5) CONCLUSION . . . . .                                                                                                                             | 65 |
| C H A P I T R E IV.                                                                                                                                 |    |
| MYCOSIS FONGOIDE . . . . .                                                                                                                          | 66 |
| 1) RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE . . . . .                                                                                                                | 66 |
| 2) DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES DE LA LITTERATURE . . . . .                                                                                          | 71 |
| 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOPATHOLOGIQUES . . . . .                                                                                        | 73 |



|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 4) DONNEES ULTRASTRUCTURALES . . . . .                               | 75 |
| 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE . . . . . | 76 |
| 6) CONCLUSION . . . . .                                              | 77 |

## CHAPITRE V.

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| LE SYNDROME DE SEZARY . . . . .                                                | 78 |
| 1) RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE . . . . .                                           | 78 |
| 2) LES DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES DANS LE SYNDROME DE SEZARY . . . . .        | 83 |
| 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOCYTOLOGIQUES . . . . .                    | 85 |
| 4) DONNEES DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE DANS LE SYNDROME DE SEZARY . . . . . | 86 |
| 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE . . . . .           | 86 |
| 6) CONCLUSION . . . . .                                                        | 87 |

## CHAPITRE VI.

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| LES LYMPHOMES CUTANES MALINS NON EPIDERMOTROPES . . . . .            | 88  |
| 1) ETUDE ANATOMO-CLINIQUE . . . . .                                  | 88  |
| 2) DONNEES IMMUNOPATHOLOGIQUES DE LA LITTERATURE . . . . .           | 93  |
| 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOCYTOLOGIQUES . . . . .          | 95  |
| 4) DONNEES ULTRASTRUCTURALES . . . . .                               | 96  |
| 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE . . . . . | 99  |
| 6) CONCLUSION . . . . .                                              | 101 |

## CHAPITRE VII.

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| INFILTRATS LYMPHOCYTAIRES CUTANES BENINS . . . . .                   | 102 |
| 1) RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE . . . . .                                 | 102 |
| 2) DONNEES IMMUNOCYTOLOGIQUES DE LA LITTERATURE . . . . .            | 103 |
| 3) DISCUSSION DE NOS RESULTATS IMMUNOCYTOLOGIQUES . . . . .          | 104 |
| 4) DONNEES ULTRASTRUCTURALES DE LA LITTERATURE . . . . .             | 104 |
| 5) DISCUSSION DE NOS RESULTATS DE MICROSCOPIE ELECTRONIQUE . . . . . | 104 |





C H A P I T R E    VIII.

CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES MALINS . . . . . 106

    1) LA CLASSIFICATION ADOPTEE . . . . . 106

    2) ETUDE CRITIQUE DE CETTE CLASSIFICATION . . . . . 106

CONCLUSIONS . . . . . 109

BIBLIOGRAPHIE . . . . . 111















